

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**



TESIS DOCTORAL

**Trasplante hepático de donante vivo.
Valoración a partir del análisis de una serie unicéntrica**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Sofía Cristina de la Serna Esteban

Directores

**José Ignacio Landa García
Antonio José Torres García**

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**TRASPLANTE HEPÁTICO DE DONANTE VIVO.
VALORACIÓN A PARTIR DEL ANÁLISIS DE UNA
SERIE UNICÉNTRICA.**

TESIS DOCTORAL

SOFÍA CRISTINA DE LA SERNA ESTEBAN

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TRASPLANTE HEPÁTICO DE DONANTE VIVO.
VALORACIÓN A PARTIR DEL ANÁLISIS DE UNA
SERIE UNICÉNTRICA.

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Sofía Cristina de la Serna Esteban

Bajo la dirección de los Doctores

José Ignacio Landa García

Antonio José Torres García

Madrid, 2015

Centre Hospitalier Universitaire Henri Mondor
51, avenue du M^{al} de Lattre de Tassigny
94010 CRETEIL Cedex
Standard : 01 49 81 21 11

Créteil, le 07 novembre 2014

**SERVICE DE CHIRURGIE
DIGESTIVE, HEPATO-BILIO-PANCREATIQUE
TRANSPLANTATION HEPATIQUE**

Chef de Service

Pr Daniel AZOULAY
01 49 81 25 48

Adjoints

Pr Alexis LAURENT
01 49 81 24 01
Dr Francesco BRUNETTI, PH
01 49 81 24 08
Dr Philippe COMPAGNON, MCU-PH
01 49 81 42 05
Dr Chady SALLOUM, PH
01 49 81 24 01
Dr Gérard PASCAL

Chefs de clinique

Dr Nicola de ANGELIS
01 49 81 42 05
Dr Chetana LIM
01 49 81 42 05
Dr Sophie PETILLON
01 49 81 24 31

Praticiens Attachés

Dr Matthieu GIRODET
01 49 81 24 01
Dr Hassen HENTATI
01 49 81 24 08
Dr Andrea LAZZATI
01 49 81 24 31
Dr Jérôme LORIAU
01 49 81 24 08

Fax : 01 49 81 24 32

Cadres Infirmiers

Mme Colette BLOCIER
Mme Nadine THOMAS
Mme Jeanne SOGNOG-BIDJECK
01 49 81 24 20

Secrétariat Hospitalier

01 49 81 24 21
Fax : 01 49 81 44 57
Unité d'hospitalisation
01 49 81 24 15
Unité de réanimation
01 49 81 24 17

Assistante Sociale

Mme Véronique SENHAJI
01 49 81 27 22

Consultations sur rendez-vous
01 49 81 24 07

Consultations de stomathérapie

Mme Patricia DOSPITAL
Mme Maryline VERMET
01 49 81 24 07

Psychologue

Mme Seta MARDOYAN
01 49 81 24 16

Coordination transplantation

Mme Tiphany LONDERO
M.Norbert NGONGANG
01 49 81 44 01

CERTIFICAT

Je soussigné, Pofesseur Daniel AZOULAY, autorise
le Docteur Sofia de La Serna Esteban, à utiliser la
base de données des transplantations à donneur
vivant de l'hôpital Paul Brousse pour sa thèse.

Professeur Daniel AZOULAY



A mi padre.

Por su ejemplo de constancia, tesón y fuerza de voluntad.

“No dejes para mañana lo que puedas hacer hoy”

AGRADECIMIENTOS:

Al Dr. José Ignacio Landa, director de esta Tesis. Por su paciencia infinita y buenos consejos desde mi etapa estudiantil. Porque no dejarme olvidar que todo lo que se empieza se acaba.

Al Profesor Antonio José Torres, Jefe de Servicio del Servicio de Cirugía Digestiva del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, por aceptar la co-dirección de esta Tesis. Porque hay Profesores capaces de marcar el futuro de un estudiante.

Au Professeur Azoulay, parceque sans votre aide cette Thèse n'aurait jamais pu aboutir. Merci Daniel pour ta confiance.

A los Profesores Denis Castaing y René Adam, pilares fundamentales del Centre Hépatobiliaire Paul Brousse. Por enseñarme que el trabajo duro recompensa.

A los Profesores García-Valdecasas y Fuster del Hospital Clinic de Barcelona; Dr. Fabregat, Dr. Ramos y Dra. Lladó del Hospital de Bellvitge; Dr. Charco y Dra. Bilbao del Hospital Vall d'Hebron, por haber confiado en mi para formar parte de sus equipos. Por transmitirme su pasión por el trasplante.

A Paula Pinilla, por su disponibilidad y ayuda continuas.

A los Drs. Sánchez-Cabús, Fernández de Sevilla, Dopazo y Blanco. Por hacer todo mucho más fácil.

A Fernando, por ser mi primer maestro. Porque enseñarme que en la vida hay otras cosas.

A Ana. Por todo amiga.

A Yayo y Adriana, porque sin vosotras todo hubiera sido distinto.

A Pepe, Charo, Íñigo, Marga y Marcos. Por enseñarme que la rigurosidad no está reñida con la risa.

A Gabriella y Riccardo. Per essere la mia famiglia in lontananza. Porque allí empezó todo.

A mi madre Sofía, mi hermano Rafael y Florence, por su amor y apoyo incondicional.

Porque “un viaje de mil millas siempre empieza con el primer paso”.

A Rafael y Gabriel por enseñarme a disfrutar de cada día como si fuera el primero.

"(...) Y por robar el secreto del fuego a los Dioses del Olimpo y entregárselo a los hombres, Prometeo fue encadenado en el monte Caúcaso y condenado a que un águila devorase su hígado. El hígado se regeneraba cada día, proporcionando alimento al águila y eterna tortura a Prometeo (...)"

Mito de Prometeo

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

A2ALL: Adult to Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases

Ags: Antígeno de superficie

ALT: Alanino Amino Transferasa

APC: Anastomosis Porto Cava

APOLT: Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation

AST: Aspartato Amino Transferasa

ATP: Adenosín Trifosfato

BAR: Balance of Risk Score

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

CBP: Cirrosis Biliar Primaria

CBS: Cirrosis Biliar Secundaria

CEP: Colangitis Esclerosante Primaria

CES: Colangitis Esclerosante Secundaria

CHC: Carcinoma Hepatocelular

CIF: Colestasis Intrahepática Familia

CIT: Cold Ischemia Time: Tiempo de isquemia fría

CMV: Citomegalovirus

CTP: Clasificación de Child-Turcotte-Pugh

DBD: Donation after brain death

DCD: Donation after cardiac death

DPO: Día post-operatorio

DRI: Donor Risk Index

ECD: Extended Criteria Donor

ELTR: European Liver Transplant Registry

EURALT: European Registry of Auxiliary Liver Transplant

FAPWTR: Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry

FHF: Fallo Hepático Fulminante

GBWR: Graft-to-body-weight ratio

GSVLR: Graft to Standard Volume Liver Ratio

HAI: Hepatitis Autoimmune

HAR: Herencia autosómica Recesiva

HBc: Antígeno Core del Virus de la Hepatitis B

HTP: Hipertensión Portal

I/R: Isquemia/Reperusión

ICG: Índice de aclaramiento de verde de indocianina

IMC: Índice de Masa Corporal

INR: International Normalized Ratio

IPF: Initial Poor Function

MELD: Model for End Stage Liver Disease

MHCCR: Metástasis Hepática de Cáncer Colorrectal

NAFLD: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH: Non-Alcoholic Steatohepatitis

NHBD: Non-heart-beating donors

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

PAF: Polineuropatía Amiloidótica Familiar

PMN: Polimorfonucleares

Pmp: Por millón de población

PNF: Primary Non-Function

RETH: Registro Español de Trasplante Hepático

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

SETH: Sociedad Española de Trasplante Hepático

SFSS: Small-For-Size Syndrome

SHU: Síndrome Hemolítico Urémico

SNC: Sistema Nervioso Central

SOFT: Survival Outcome Following Liver Transplantation

SRTR: Scientific Registry of Transplant Recipients

TAC: Tomografía Axial Computerizada

TACE: Quimioembolización intraaarterial

TH: Trasplante Hepático

THDV: Trasplante Hepático de Donante Vivo

TIPS: Transyugular Intrahepatic Portosystemic Shunt

TNE: Tumor Neuroendocrino

TOH: Trasplante Ortotópico Hepático

TP: Tiempo de Protrombina

UCLA: University of California Los Angeles

UCSF: University of California San Francisco

UNOS: United Network of Organ Sharing

VHA: Virus Hepatitis

VHB: Virus Hepatitis B

VHC: Virus Hepatitis C

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

VSH: Vena Suprahepática

VSHD: Vena Suprahepática Derecha

VSHM: Vensa Suprahepática Media

INDICE:

	Página
0.- RESUMEN/SUMMARY	1
1.- INTRODUCCIÓN	23
1.1- Estado actual del problema	25
1.2.- Indicaciones del trasplante de hígado	34
1.2.1.- Indicaciones de trasplante hepático urgente	34
1.2.2.- Indicaciones de trasplante hepático electivo	41
1.2.2.1.- Cirrosis	41
1.2.2.2.- Tumores primarios hepáticos	52
1.2.2.3.- Tumores hepáticos secundarios	64
1.2.2.4.- Enfermedades colestásicas	66
1.2.2.5.- Enfermedades metabólicas	72
1.3.- La disponibilidad de donantes como factor limitante de los trasplantes	81
1.3.1.- "Extended Criteria Donor" (ECD)	82
1.3.1.1.- Donantes añosos	86
1.3.1.2.- Injertos esteatósicos	94
1.3.1.3.- Donantes con serologías positivas	97
1.3.1.4.- Donantes con enfermedades tumorales	102
1.3.2.- Donantes no convencionales	105
1.3.2.1.- Donantes en asistolia	105
1.3.2.2.- Donante/Trasplante dominó	110
1.3.2.3.- Injerto Split	113
1.3.3.- MELD e injertos no convencionales/"ECD"	119

1.4.- Situación de la donación y trasplante hepático en España	123
1.5.- Situación de la donación y trasplante hepático en el mundo	131
1.6.- Resultados del trasplante hepático de donante vivo en España	143
1.7.- Resultados del trasplante hepático de donante vivo en el mundo	149
1.8.- Aspectos técnicos del trasplante de hígado de donante vivo	157
1.8.1.- Selección del donante	157
1.8.2.- Intervención en el donante	166
1.8.2.1.- Donación del lóbulo hepático derecho	167
1.8.2.2.- Donación del lóbulo hepático izquierdo	169
1.8.2.3.- Donación del sector lateral izquierdo	173
1.8.2.4.- “Dual grafts”	174
1.8.3.- Intervención en el receptor	176
 2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	 181
2.1.- Hipótesis	183
2.2.- Objetivos	185
 3.- PACIENTES Y MÉTODOS	 187
3.1.- Metodología y Selección de Pacientes	189
3.2.- Variables estudiadas	190
3.2.1.- Variables de estudio del receptor	190
3.2.2.- Variables de estudio del donante	196
3.3.- Metodología estadística	197

4.- RESULTADOS	199
4.1.- Análisis descriptivo	201
4.1.1.- Características preoperatorias	201
4.1.1.1.- Donante	201
4.1.1.2.- Receptor	203
4.1.2.- Características intraoperatorias	207
4.1.2.1.- Donante	207
4.1.2.2.- Receptor	208
4.1.3.- Resultados del postoperatorio precoz (<90días)	211
4.1.3.1.- Donante	211
4.1.3.2.- Receptor	216
4.1.4.- Resultados de morbi-mortalidad a medio-largo plazo (>90días)	220
4.1.4.1.- Donante	220
4.1.4.2.- Receptor	221
4.1.5.- Resultados de supervivencia de los receptores	223
4.2.- Análisis comparativo según la influencia de la curva de aprendizaje	226
4.2.1.- Resultados en el donante	226
4.2.2.- Resultados en el receptor	228
4.3.- Resultados específicos de los CHC	231
5.-DISCUSIÓN	241
6.- CONCLUSIONES	285
7.- BIBLIOGRAFÍA	291

RESUMEN/SUMMARY

INTRODUCCIÓN:

El trasplante hepático (TH) es la única opción curativa para muchos pacientes afectados de hepatopatía terminal.

Gracias a los avances tecnológicos e inmunosupresores, muchas limitaciones del TH han desaparecido, convirtiendo en potenciales receptores a un número cada vez mayor de pacientes. Sin embargo esta ampliación de indicaciones, se ve limitada por la disponibilidad de órganos y la evolución de la lista de espera se ha caracterizado en los últimos años por su ascenso lento y sostenido con unas cifras de mortalidad en lista de espera en torno al 5-8% en nuestro país.

Esta situación es prácticamente universal y el reto fundamental al que se enfrentan los equipos de trasplante es lograr la expansión del pool de donantes, y a tal fin han ido encaminados la mayor parte de los avances obtenidos en los últimos años.

Innumerables estudios han avalado que características como la esteatosis hepática, edad avanzada, serologías virales positivas y antecedentes neoplásicos del donante no constituyen contraindicaciones para la donación, sino que contribuyen a incrementar el número de órganos disponibles. Son los llamados criterios expandidos del donante (ECD:extended criteria donor), y los resultados del TH con este tipo de órganos son comparables a los obtenidos con injertos convencionales en receptores seleccionados.

Por otra parte, los grandes avances técnicos han permitido el desarrollo de otras alternativas al trasplante convencional: son los llamados donantes no convencionales que incluyen el donante en asistolia, el trasplante dominó, los

injertos parciales de donante cadáver (split) y el donante vivo, que logran aumentar el pool de órganos y obtienen resultados satisfactorios en receptores seleccionados.

El avance que ha experimentado el trasplante hepático de donante vivo (THDV) desde su introducción en 1989, ha sido vertiginoso y son incontables las publicaciones al respecto fundamentalmente en el mundo Oriental, donde por razones ético-sociales, la donación cadavérica está prácticamente proscrita.

La particularidad de la técnica reside en la participación de un sujeto sano en el proceso de donación, que está asociada en la literatura a una morbilidad real y documentada. En el donante además resulta fundamental la evaluación del impacto sobre la calidad de vida así como las posibles repercusiones laborales y económicas.

HIPÓTESIS:

El THDV podría constituir una alternativa válida para implementar el pool de órganos trasplantables y ofrecerse como una técnica segura y reproducible en centros de alto volumen. En Europa y concretamente en España, existe un número limitado de series de THDV adulto suficientemente amplias para su estudio en profundidad.

El análisis de una larga serie de THDV procedente de un centro de reconocido prestigio a nivel internacional podría aportar datos significativos al respecto.

OBJETIVOS:

- 1.- Revisar la opción del trasplante hepático de donante vivo como alternativa válida a los pacientes en lista de espera.
- 2.- Describir la morbi-mortalidad a corto plazo y medio plazo de los donantes de trasplante hepático de donante vivo.
- 3.- Describir la morbi-mortalidad a corto plazo y medio plazo de los receptores de trasplante hepático de donante vivo.
- 4.- Determinar la influencia de la curva de aprendizaje en la morbi-mortalidad a corto plazo y medio plazo de los donantes y receptores de trasplante hepático de donante vivo.
- 5.- Revisar los resultados del trasplante hepático de donante vivo en los pacientes con hepatocarcinoma como indicación frecuente de trasplante de donante vivo adulto.

PACIENTES Y MÉTODO:

Estudio observacional retrospectivo unicéntrico de todos los THDV consecutivos realizados en el Centre Hépatobiliaire Paul Brousse (Paris, Francia) entre Marzo 2000 y Febrero 2009.

Se ha realizado un análisis descriptivo, implicando a donante y receptor, de las características demográficas y preoperatorias, datos intraoperatorios, morbi-mortalidad postoperatoria -categorizada según la clasificación de Clavien-Dindo- y resultados de supervivencia.

Se ha llevado a cabo un estudio comparativo de la curva de aprendizaje establecida en 25 pacientes, de acuerdo con criterios aceptados en la experiencia de otros grupos. Asimismo se ha realizado un análisis específico de los resultados en la indicación concreta del CHC.

RESULTADOS:

1.-Análisis descriptivo:

Durante el período analizado se realizaron un total de 93 THDV, que representa el 3.7% respecto al total de 2500 TH procedentes de donante no-vivo realizados en el centro.

1.1.- Características preoperatorias

Los **donantes** fueron en su mayoría mujeres (64.5%) con una edad media de 39.3 ± 12.6 años, siendo el 14% mayores de 55 años. El ratio estimado del volumen del remanente respecto al peso corporal obtuvo un valor medio de 0.8 ± 0.2 .

Respecto a las características preoperatorias del **receptor**, hubo predominio del sexo masculino (73.1%) con una edad media de 45.7 ± 12.9 años, siendo el 10.8% de ellos de edad superior a 60 años. La patología tumoral por hepatocarcinoma (CHC) representó la indicación más frecuente (48.4%) seguido de la hepatopatía terminal principalmente sobre VHC. La puntuación media de MELD fue de 17 ± 9.4 y el valor medio del ratio estimado del volumen del injerto respecto al peso corporal (GBWR) fue de 1.2 ± 0.3 , siendo inferior a 0.8 en el 12.9% de los injertos.

1.2.- Características intraoperatorias:

El tipo de hepatectomía más frecuente en el **donante** fue la derecha (96.8%) conteniendo la vena suprahepática media (VSHM) en el 26.9% de los casos. En sólo tres casos se realizó una hepatectomía izquierda. El tiempo operatorio medio fue algo inferior a 5 horas (289.7 ± 68 minutos) y el 24.7% de los donantes precisaron transfusión intraoperatoria.

En lo que respecta a las características intraoperatorias del **receptor** en todos los casos salvo en 6 se realizó la hepatectomía con preservación de vena cava y en el 53.7% de los casos se realizó un shunt porto-cava temporal. Desde el punto de vista técnico la anastomosis termino-terminal (T-T) de las venas suprahepáticas precisó interposición de injerto en el 8.6% de los casos y en el 41.9% se realizaron reconstrucciones adicionales. La anastomosis portal fue T-T directa en todos los casos y la reconstrucción arterial se realizó adaptada a la anatomía arterial de injerto y receptor.

La anastomosis biliar se realizó en forma T-T en el 55.9% de los pacientes, empleándose una hepático-yeyunostomía en el resto de los casos. La elección del tipo de anastomosis biliar dependió del número, disposición y viabilidad de los ductos en el injerto.

1.3.- Resultados de morbi-mortalidad <90 días.

De forma global, el 50.5% de los **donantes** sufrieron algún tipo de complicación. El 16.1% de los donantes presentaron complicaciones mayores (Clavien \geq III) y el 39.8% complicaciones menores (Clavien I y II). Tres donantes tuvieron que ser reintervenidos, todos ellos por coleperitoneo. Fue precisamente la complicación biliar, la más frecuente entre los donantes de nuestra serie, con una

incidencia de fístula biliar de 17.2%. Ningún donante falleció y la tasa de rehospitalización fue de 18.2%, principalmente para la realización de procedimientos percutáneos de drenaje de colecciones.

En lo que respecta a la morbilidad postoperatoria del **receptor**, el 66.7% sufrieron algún tipo de complicación. Las complicaciones más frecuentes fueron aquellas que precisaron reintervención bajo anestesia general (Clavien IIIb: 28%). El tipo de complicación más frecuente fue biliar (28%), principalmente en forma de fístula (24.7%). Ocho pacientes fallecieron durante el período peroperatorio y cinco pacientes (5.4%) tuvieron que ser sometidos a retrasplante urgente.

1.4.- Resultados de morbi-mortalidad >90 días:

Tras una mediana de seguimiento de los **donantes** de 12.9 meses, ninguno de ellos presentó complicaciones biliares, 2 donantes sufrieron depresión, hubo un caso de linfangitis de miembro superior y se detectó un tumor de novo pulmonar a los 5 años de la donación. Una donante joven presentó una alopecia coronal de origen posicional con gran impacto psicológico.

Respecto al **receptor**, la complicación tardía más frecuentemente detectada fue la biliar en forma de estenosis (22 pacientes: 23.7%) con una demora media de aparición de algo más de un año (13.3 ± 9 meses). Veinte de los 22 pacientes fueron sometidos a algún tipo de tratamiento por vía percutánea o endoscópica, precisando en 13 de ellos, procedimientos iterativos por re-estenosis. Al final del período de seguimiento, 3 pacientes habían fallecido y 2 sometidos a retrasplante tardío como consecuencia de complicaciones biliares tardías.

1.5.- Resultados de supervivencia de los receptores:

Al final del seguimiento (media de 51.4 ± 32.5 meses), 72 de los 93 receptores estaban vivos. Los resultados de supervivencia actuarial a 1, 3, 5 y 9 años fueron de 89.2%, 83.4%, 78.7% y 70.9% respectivamente. Analizada la supervivencia en función de indicación, los mejores resultados corresponden a las metabolopatías y las cirrosis no-VHC. Los peores resultados durante el primer año corresponden a los fallos hepáticos fulminantes y las cirrosis virales VHC.

2.- Análisis comparativo según curva de aprendizaje de 25 pacientes:

2.1.- Resultados en el donante:

Si bien no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la media de edad de los donantes, el porcentaje de ellos con edad superior a 55 años fue mayor conforme avanzó la experiencia del programa (0% vs 19.1%; $p=0.018$). El tipo de hepatectomía fue comparable, sin embargo la totalidad de hepatectomías derechas conteniendo la VSHM se realizaron una vez superada la curva de aprendizaje ($p<0.001$), y hay que destacar que los únicos tres casos de hepatectomía izquierda se realizaron también en el mismo período.

En cuanto a la morbilidad postoperatoria del donante a los 90 días, el número de complicaciones globales fue significativamente mayor una vez superado el número de 25 procedimientos (24% vs 60.3%; $p=0.02$). Sin embargo, analizadas las complicaciones según gravedad conforme a la clasificación de Clavien-Dindo, los resultados fueron comparables. También lo fueron el número específico de complicaciones biliares.

2.1.- Resultados en el receptor:

En lo que respecta a las características preoperatorias, la media de edad de los receptores fue significativamente mayor una vez superada la curva de aprendizaje (39.4 ± 13 vs 48.1 ± 12.2 ; $p=0.004$), así como también el porcentaje de pacientes con edad superior a 60 años (0 vs 14.7% ; $p=0.042$).

Se evidenciaron diferencias en cuanto a la indicación de THDV en función del grupo analizado: la experiencia del programa resultó en un número significativamente menor de trasplantes por fallo hepático fulminante así como un número mayor de metabolopatías y cirrosis no virales ($p<0.001$).

Desde el punto de vista técnico, en un número significativamente mayor de pacientes en el segundo grupo se realizaron reconstrucciones venosas adicionales (16% vs 51.5% ; $p=0.002$), así como un menor número de reconstrucciones biliares en forma termino-terminal (96% vs 41.2% ; $p<0.001$). La media de GBWR fue mayor en los primeros 25 pacientes (1.4 ± 0.5 vs 1.2 ± 0.3 ; $p=0.039$).

La incidencia global de complicaciones, las complicaciones clasificadas en función de gravedad y las complicaciones biliares específicas a los 90 días fueron comparables en ambos grupos. De igual forma, los resultados de supervivencia no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos estudiados.

3.- Análisis específico del THDV por CHC:

El número medio de nódulos fue de 2.8 ± 2 con un tamaño medio de 39.2 ± 33.1 mm, de forma que el 35.6% de los pacientes trasplantados por CHC se encontraban fuera de los criterios de Milán. El 71.1% de los pacientes recibieron algún tipo de tratamiento pretrasplante, principalmente TACE. Los resultados de supervivencia de este grupo de pacientes fue satisfactorio con cifras de 86.3% , 81.6%

y 70.2% al año, 3 y 5 años respectivamente, sin encontrar diferencias significativas entre los pacientes trasplantados fuera o dentro de los criterios de Milán o San Francisco. El análisis de la curva de aprendizaje en el CHC resultó en un número significativamente menor de pacientes trasplantados fuera de los criterios convencionales (Milán o UCSF).

CONCLUSIONES:

1.- El trasplante hepático de donante vivo adulto constituye una alternativa válida para pacientes seleccionados que se encuentren en lista de espera de trasplante hepático y sus resultados cumplen con los estándares de calidad dictados por la comunidad científica.

2.- La complicación más frecuente en el donante durante los tres primeros meses postoperatorios fue la biliar, afectando al 17% de ellos. A pesar de que la mayor parte de las complicaciones aparecidas en el donante no constituyeron por definición una amenaza para su vida, el 16% de ellos sufrieron algún tipo de complicación mayor.

3.- Dos terceras partes de los receptores de un injerto hepático de donante vivo presentaron algún tipo de complicación durante los tres primeros meses postoperatorios. Pese a la morbilidad inherente a la técnica, que afectó en forma de complicación mayor al 51.6% de los receptores, la tasa de mortalidad peroperatoria fue aceptable de acuerdo con los estándares de calidad aceptados.

4.- La complicación biliar continúa siendo el problema fundamental en el receptor de trasplante hepático de donante vivo, afectando al 28% y el 23.4% de los

pacientes, a corto y medio plazo respectivamente y ha sido la responsable de la realización de procedimientos terapéuticos invasivos, de forma iterativa en la mayor parte de los ellos.

5.- La morbilidad postoperatoria de los receptores de un trasplante hepático de donante vivo es asumible a la vista de los resultados de supervivencia de los pacientes de nuestra serie, estimada en 89.2%, 83.4%, 78.7% y 70.9%, a uno, tres, cinco y nueve años respectivamente.

6.- La superación de la curva de aprendizaje de 25 pacientes en el trasplante hepático de donante vivo, resultó en la realización de procedimientos de mayor complejidad sin que ello derivara en un perjuicio de los resultados de morbimortalidad y supervivencia, que se mantuvieron comparables a lo largo de la serie, tanto en donantes como en receptores.

7.- El carcinoma hepatocelular constituyó en nuestra serie la indicación más frecuente de trasplante, obteniéndose resultados de supervivencia y recidiva superponibles a los publicados en la literatura. Conforme avanzó la experiencia del programa, el cumplimiento de los criterios convencionales de indicación al trasplante fue mayor, aunque ello no supuso una repercusión en los resultados de supervivencia.

INTRODUCTION:

Liver transplantation (LT) remains the only curative treatment for patients affected with terminal liver dysfunction.

The great progress experienced by technologies and immunosuppression has decreased the limitations of LT, rendering potential candidates a larger number of patients. Nevertheless the widening of indications is restricted by the limited number of available organs, and the result is a sustained increase of the number of patients in waiting list with a mortality rate estimated in 5-8% in our country.

World-wide LT programs challenge the same situation and their main aim is the development of different strategies to expand the organ pool.

A large number of studies have confirmed that steatosis, advanced donor age, positive viral serologies and past history of malignancy in the donor do not contraindicate donation but contribute to increase the number of transplantable organs. In selected recipients, the results of LT with the so-called expanded criteria donor (ECD) organs, are comparable to conventional LT.

Furthermore, technical improvements have been favorable for the development of alternative procedures such as non-heart beating donors, domino LT, split LT and living donor LT (LDLT) which achieve satisfactory results in selected recipients.

Since the first procedure in 1989, LDLT has experienced a dramatic evolution, specially in Asia where cadaveric donation is prohibited due to ethical and social reasons.

The distinctive feature of the technique lies in the involvement during donation, of a healthy and young person exposed to a well-documented morbidity

and mortality. Moreover, impact of donation on donor quality of life has to be also taken in account.

HYPOTHESIS:

LDLT could constitute a well-grounded option to expand the organ pool and could be offered as a safe and reproducible procedure in high-volume centers. In Europe and specifically in Spain, a limited number of publications are available to allow a comprehensive appraisal of the technique. The analysis of a large series from an internationally recognized European single center could provide significant data on the subject.

AIMS

- 1.- To review the option of LDLT as a valid alternative to be offered to patients in waiting list.
- 2.- To describe the short- and mid- term morbidity and mortality of donors of LDLT .
- 3.-To describe the short- and mid- term morbidity and mortality of recipients of LDLT .
- 4.- To establish the influence of the learning curve in the results of morbidity and mortality of donor and recipient of LDLT.
- 5.- To review the results of LDLT in patients affected with hepatocellular carcinoma (HCC) as a frequent indication of adult-to-adult LDLT.

PATIENTS AND METHODS:

This is an observational, retrospective study of the consecutive LDLT performed at a single European center (Centre Hépatobiliaire Paul Brousse; Paris, France) from March 2000 to February 2009.

A descriptive analysis has been performed, regarding donor and recipient, of demographic and preoperative characteristics, intraoperative data, postoperative morbidity and mortality –categorized by the Clavien-Dindo classification– and survival results.

A comparative analysis of the learning curve has been accomplished between the first 25 procedures (according to the experience of other groups) and the latter patients. A specific analysis of patients affected with HCC has also been completed.

RESULTS:

1.- Descriptive analysis:

A total of 93 LDLT were accomplished during the study period, representing the 3.7% of the total number of LT from non-living donors performed in the Institution.

1.1.- Preoperative characteristics:

Donors were mainly females (64.5%) with a mean age of 39.3 ± 12.6 years old. Fourteen percent of them were aged older than 55 years and the mean remnant liver volume to body weight ratio was 0.8 ± 0.2 .

Regarding preoperative characteristics of the **recipients**, they were predominantly males (73.1%) with a mean age of 45.7 ± 12.9 years old. Patients over

60 years old represented a 10.8% of the series. HCC accounted for the most frequent indication (48.4%) followed by terminal liver disfunction mainly caused by HCV. The mean score of MELD was 17 ± 9.4 and the mean value of the graft-to-body weight ratio (GBWR) was 1.2 ± 0.3 , being under 0.8 in 12.9% of the grafts.

1.2.- Intraoperative characteristics:

Right hepatectomy was performed in 96.8% of the **donors**, including the middle hepatic vein (MHV) in 26.9% of the them. In only 3 patients a left hepatectomy was completed. Mean operating time was 289.7 ± 68 minutes and 24.7% of the donors required transfusion.

Concerning intraoperative details of the **recipients**, total hepatectomy with caval preservation was performed in all but six cases and in 53.7% of the patients a temporary porto-systemic shunt was prepared. From a technical point of view, the end-to-end (E-E) hepatic vein anastomosis required an interposed graft in 8.6% of the cases and in 41.9% needed additional reconstructions of the tributaries. An E-E portal anastomosis was performed in all cases and arterial anastomosis was adapted to the arterial anatomy of both graft and recipient.

Biliary reconstruction was performed in an E-E fashion in 55.9% of the patients, and by means of hepaticojejunostomy in the rest of them. The choice of the technique was based on the number, location and viability of the ducts in the graft.

1.3.- Results of short-term morbidity and mortality (<90 days):

Overall, 50.5% of the **donors** presented complications. Analyzed by the Clavien-Dindo classification, 16.1% of the donors suffered major complications and 39.8% minor complications. Three donors underwent relaparotomy due to

choleperitoneum in all cases. Biliary complications accounted for the most frequent complication in the donor with an incidence of biliary fistula of 17.2%. Mortality was nil and 18.2% of the donors were readmitted, mainly to undergo percutaneous procedures.

Regarding **recipients**, 66.7% of them presented complications, being the most frequent Clavien IIIb, requiring re-exploration. The most repeated type of complications was biliary (28%), mainly presenting as biliary fistula (24.7%). In-hospital mortality rate was 8.6% and 5 patients (5.4%) required urgent re-transplantation.

1.4.- Results of mid-term morbidity and mortality (>90 days):

After a median follow-up of the **donors** of 12.9 months, none of them presented biliary complications. Two donors were diagnosed with depression, one with lymphangitis and one with a de-novo lung tumour 5 years after donation. One young female donor suffered from a coronal alopecia with great psychological impact.

Concerning **recipients**, the most frequent complication was biliary stenosis (22 patients:23.7%) presenting after a median delay of 13.3 ± 9 months. Twenty of the 22 patients required percutaneous or endoscopic treatment, iteratively in 13 of them due to re-stenosis. At the end of follow up, 3 patients had died and 2 submitted to retransplantation due to late biliary complications.

1.5.- Survival results of the recipients:

After a mean follow-up of 51.4 ± 32.5 months, 11 patients had died. Overall survival results were 89.2%, 83.4%, 78.7% and 70.9% at one, three, five and nine

years respectively. When survival was analyzed based on indication, metabolic disorders and non-HCV cirrhosis achieved the best results, whereas fulminant hepatic failure (FHF) and HCV cirrhosis obtained the worst 1-year survival results.

2.- Comparative analysis of the learning curve of 25 procedures:

2.1.- Results in the donor:

Although no differences were found in the mean age, the proportion of donors aged over 55 years was significantly higher in the second group (0% vs 19.1%; $p=0.018$). Type of hepatectomy was comparable among groups, but grafts including the MHV were only retrieved once the learning curve was overtaken ($p<0.001$). It has to be noted that the only 3 cases of left hepatectomy were also accomplished in the same period.

Regarding early postoperative morbidity (<90 days), the rate of overall complications was higher with increasing experience of the program (24% vs 60.3%; $p=0.02$). Nevertheless, graded complications by the Clavien-Dindo classification and specific biliary complications, were comparable among groups.

2.2.- Results in the recipient:

Concerning preoperative characteristics, the mean age (39.4 ± 13 vs 48.1 ± 12.2 ; $p=0.004$), and the percentage of recipients aged over 60 (0 vs 14.7%; $p=0.042$) were significantly higher as the experience of the program drew on.

Indication of LDLT was also different between groups with a lower proportion of FHF and a higher proportion of metabolic disorders and non-viral cirrhosis in the second group.

From a technical point of view, the increasing experience resulted in a significantly greater number of venous tributaries reconstruction (16% vs 51.5%; $p=0.002$), and fewer E-E biliary anastomosis (96% vs 41.2%; $p<0.001$). The mean value of GBWR was higher among the first 25 LDLT (1.4 ± 0.5 vs 1.2 ± 0.3 ; $p=0.039$).

The learning curve did not show differences in terms of incidence of overall complications, graded complications by the Clavien-Dindo classification nor specific biliary complications. Moreover, survival was comparable among groups.

3.- Specific analysis of LDLT in HCC:

The mean number of nodules was 2.8 ± 2 with a mean size of 39.2 ± 33.1 mm, thus 35.6% of the patients affected with HCC were considered outside the Milan criteria. 71.1% of the recipients received treatment while in waiting list, mainly TACE. Survival results in this group of patients were acceptable achieving 86.3%, 81.6% and 70.2% at 1, 3 and 5 years respectively, and no differences in survival were found among patients in or outside Milan or UCSF criteria. The learning curve drifted into a lower proportion of patients undergoing LDLT outside the conventional criteria (Milan or UCSF).

CONCLUSIONS:

1.- Adult living donor liver transplantation is a valid alternative for selected recipients in waiting list, achieving excellent results which fulfil the standards of quality established by the scientific community.

2.- The most frequent complication in the donor during the first three postoperative months was biliary, involving 17% of them. Although most of the

complications were not life-threatening, 16% of the donors suffered major complications.

3.- Two thirds of the recipients of LDLT, experienced any type of complication during the first 3 postoperative months. In spite of the inherent morbidity of the procedure, which involved 51.6% of the recipients presenting major complications, mortality rate in the present series was acceptable according to the literature.

4.- Biliary complication continues to be the major issue in LDLT recipients', affecting 28% and 23.4% of the patients at short- and mid- term respectively, and has been responsible of invasive procedures, iteratively in most of the cases.

5.- Postoperative morbidity in recipients of LDLT is assumable in view of the results in overall survival of the present series, achieving 89.2%, 83.4%, 78.7% and 70.9%, at one, three, five and nine years respectively.

6.- The reach of the learning curve resulted in more complex interventions with no impact in terms of morbi-mortality and survival, which remained comparable over time in both donors and recipients.

7.- Hepatocellular carcinoma accounted for the most frequent indication in the present series, attaining survival and recidive results in accordance with the current literature. Increasing experience of the program derived in a greater adherence to the conventional selection criteria.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

Desde que en 1963 Thomas Starzl realizara el primer trasplante hepático en Estados Unidos[1], Sir Roy Calne en Europa en 1968[2], y los doctores Jaurrieta y Margarit lo llevaran a cabo con éxito por primera vez en España en 1984[3], el desarrollo de esta compleja técnica quirúrgica ha sido exponencial, principalmente tras la incorporación en 1979 de la ciclosporina, que permitió controlar los rechazos del injerto.

Desde entonces, los resultados no han dejado de mejorar. La aparición de nuevos tratamientos inmunosupresores, el perfeccionamiento de las soluciones de preservación, el refinamiento y estandarización de las técnicas quirúrgicas, la posibilidad de diagnósticos más precoces, así como el tratamiento más adecuado de las complicaciones postoperatorias, han permitido no sólo ampliar las indicaciones del trasplante hepático, sino que también han contribuido a la aceptación creciente del mismo y a que éste sea considerado hoy en día, el tratamiento de elección de la enfermedad terminal hepática de diversas etiologías.

Sin embargo esta ampliación de indicaciones, se ve limitada por la disponibilidad de órganos. Y ha sido precisamente esta discrepancia entre necesidad y disponibilidad, el motor del desarrollo de nuevas líneas dirigidas a aumentar el pool de donantes.

El donante ideal del pasado, menor de 40 años, fallecido a causa de traumatismo craneoencefálico, hemodinamicamente estable en el momento de la extracción y carente de esteatosis u otra enfermedad crónica hepática o infecciosa, ha desaparecido prácticamente. Por tanto, los equipos se han visto abocados a la

necesidad de adoptar una política mucho más laxa en lo que a aceptación de injertos se refiere. Esto es, órganos que antes eran considerados como no trasplantables, se han convertido hoy en día, en una importante fuente para suplir la escasez de donantes.

El término “donante marginal” ha sido sustituido por el término ECD (extended criteria donor) que incluye entre otros, los injertos añosos, esteatósicos, afectos de determinadas infecciones o patologías, etc. y se definen esencialmente como órganos que exponen al receptor a un aumento del riesgo de morbi-mortalidad. Aún así, su utilización es absolutamente necesaria ya que, aunque el órgano no sea considerado óptimo, constituye una alternativa válida a la muerte del paciente en lista de espera y por tanto hay que potenciar su utilización.

No existen órganos buenos ni órganos malos, ni utilizables ni inutilizables, la evaluación de los mismos sigue un proceso continuo, y han de ser considerados en el contexto del receptor al que van a ser implantados. Dada la época de precariedad de donantes en la que nos encontramos, no es cuestionable si este tipo de órganos deben o no de emplearse para trasplante hepático.

Por otra parte, los grandes avances técnicos han permitido el desarrollo de otras alternativas al trasplante convencional, en un intento de aumentar el pool de donantes. Son los llamados donantes no convencionales que incluyen el donante a corazón parado, el trasplante dominó, los injertos parciales de donante cadáver o splits y el donante vivo.

La década de los ochenta, fue testigo de la aparición progresiva de las distintas técnicas que componen este concepto de “reduced graft” y que se basan en el

principio fundamental según el cual, una porción de hígado con un adecuado pedículo vascular, un conducto biliar y un drenaje venoso, conjuntamente con una masa suficiente de hepatocitos funcionantes, puede desempeñar y asegurar una función hepática normal con la misma eficacia que un órgano entero.

El embrión de esta técnica lo constituye el trasplante de injerto reducido, documentado por primera vez en 1984 por H. Bismuth[4]y que buscaba la posibilidad de implantar en un receptor infantil, un injerto hepático reducido de donante adulto cadavérico, adecuado en tamaño al receptor.

Basado en este principio, en 1988 Pichlmayr[5]describió por primera vez la técnica de split (obtención a partir de un solo donante cadavérico, de dos injertos hepáticos, generalmente destinados a un receptor adulto y otro infantil) y publicó los primeros casos realizados con éxito.

En 1988 Terpstra[6]describió el trasplante auxiliar heterotópico y en 1989, Bismuth[7]publicó el caso de dos pacientes afectos de hepatitis fulminante, trasplantados ambos a partir de un único órgano de donante cadavérico

El éxito creciente con los trasplantes de injerto reducido y split, constituyeron el cimiento para la utilización de segmentos hepáticos de donante vivo. Si bien, ya propuesto por Smith en 1969[8], no es hasta 1989, cuando Raia[9]realizó la primera tentativa de trasplante hepático de donante vivo (THDV) adulto a receptor infantil y un año después Strong[10]en Australia logró llevarlo a cabo con éxito.

En 1990 Broelsch et al[11]publicaron sus resultados utilizando distintas técnicas de “reduced liver transplantation”, constituyendo el primer programa formal de THDV. No es de extrañar el importante peso, que en ésta y sucesivas

publicaciones[12], ocupa el aspecto ético del proyecto, donde se afirma categóricamente “la decisión de dar absoluta prioridad a la seguridad del donante, frente a potenciales deficiencias menores de la calidad del injerto”.

En esta era de innovaciones técnicas, el último escalón en alcanzar era el THDV entre adultos y fue en Japón, donde Hashikura describió por vez primera el THDV entre adultos[13]. Habitados a la utilización del segmento lateral izquierdo hepático para la donación in vivo, la publicación en 1993 por el grupo de Kyoto[14], del primer trasplante a un receptor infantil de un lóbulo derecho de donante vivo, dio pie a la implantación, a partir de 1996 en Asia, de los primeros programas de donación intrafamiliar de hemihígados derechos.

Desde entonces y hasta hoy, ésta técnica ha llegado a ser el procedimiento princeps en los países asiáticos, donde por razones ético-sociales la donación procedente de cadáveres está prácticamente proscrita[15] y ha ayudado a desarrollar programas de trasplante en países donde existe una importante escasez de donantes convencionales. El desarrollo de esta técnica ha sido exponencial en Asia, y así en 2009, la Sociedad Japonesa de Trasplante Hepático cifraba en 3565 los trasplantes hepáticos de donante vivo realizados en Japón[16] y en una publicación reciente, en más de 2200 THDV pediátrico [17]. Centros como el Asan Medical Center de Korea cuenta con la mayor serie unicéntrica con más de 2800 pacientes y más de 300 procedimientos al año[18].

Los resultados iniciales obtenidos en los receptores y la escasa morbilidad en los donantes publicados por los grupos Orientales, suscitaron en Europa y Estados Unidos a partir de 1998, una rápida difusión del procedimiento[19]. E incluso hubo

también quién aprovechó el entusiasmo en el THDV para fines más que censurables desde el punto de vista ético y deontológico[20].

El interés en el THDV se vio apaciguado cuando, entre 1999 y 2002, se produjeron las primeras 5 muertes (dos en Estados Unidos y tres en Europa) de donantes vivos[21,22]. Desde entonces, la adopción de una actitud más cauta, disminuyó el número de THDV realizados e incluso motivó el cierre de algunos de los programas.

Sin embargo, los resultados han permitido que esta técnica, se convierta en una alternativa eficaz frente a la escasez de donantes y que sea realizada por numerosos equipos con resultados muy satisfactorios[23].

Lo cierto es que, a pesar de los esfuerzos realizados por incrementar el número de donantes, sigue existiendo un gran desequilibrio entre la oferta y la demanda y la evolución de la lista de espera en los últimos años, se ha caracterizado por un ascenso lento y sostenido de la misma, ampliándose el número de receptores que continúan activados en lista de espera al final de cada año y con unas cifras de mortalidad en lista de espera que oscilan entre el 5 y el 8%[24]. Este porcentaje se eleva hasta el 15-20%, si se tiene en cuenta además a los pacientes excluidos por gravedad y por progresión tumoral en el caso de CHC[25].

A tenor de estos datos, resulta evidente el protagonismo que adoptan los modelos de priorización de pacientes en lista con el fin de hacer el mejor uso posible de los órganos.

Con el objeto de promover un uso racional y eficiente de los escasos órganos disponibles, en 1998 el departamento de salud y servicios humanos de EEUU dictó

los criterios por los que debía regirse la política de adjudicación de órganos. En primer lugar, los órganos debían de ser adjudicados en orden de urgencia médica, dependiendo del estado hospitalario del paciente (la hospitalización en UCI primaba sobre una hospitalización convencional, y por supuesto sobre un paciente no hospitalizado); y en segundo lugar, debía perseguir la minimización del tiempo de espera en lista[26]. De esta forma, el tiempo de espera en lista adquirió una relevancia tal, que los pacientes empezaron a ser incluidos cuando aún presentaban una función hepática conservada, con el único objetivo de ganar tiempo. El análisis de éste hecho en estudios posteriores[27], permitió concluir en primer lugar, que el tiempo de espera no constituía una medida adecuada de la equidad en la adjudicación de órganos y en segundo lugar, que debía de ser un sistema de estadificación clínica el que determinara el orden de adjudicación de órganos en función de las características médicas y los factores pronósticos de la enfermedad de base.

Es así como posteriormente, se adoptó como criterio de inclusión la clasificación de Child-Turcotte-Pugh (CTP): sólo aquellos pacientes con un valor superior a 7, podían ser incluidos en lista de espera[28]. La UNOS (United Network of Organ Sharing) creó un sistema de puntuación basado en la clasificación anterior: el UNOS status. Sin embargo, este sistema no era capaz de identificar a los pacientes más graves por varias limitaciones principales. En primer lugar, obvia la función renal del paciente y ésta se ha demostrado como un factor pronóstico independiente de mortalidad en pacientes con hepatopatía terminal[29]. En segundo lugar, porque la estimación de dos de los parámetros, la ascitis y la encefalopatía, es subjetiva y explorador-dependiente. Y en tercer lugar, porque es incapaz de discriminar la gravedad de la enfermedad en los pacientes más graves. Por todo ello, esta

clasificación no resultó ser suficiente para priorizar a los pacientes más graves y el tiempo continuó siendo el factor más importante en la lista de espera.

Fue precisamente el hecho de que la mortalidad en lista estaba relacionada directamente con la gravedad del paciente y no con el tiempo de espera[27], lo que llevó a la UNOS a la necesidad de establecer un índice de gravedad objetivo, basado en una serie de variables universalmente disponibles, que fuera aplicable a un grupo heterogéneo de pacientes afectados de hepatopatía terminal de diversa etiología, con el único objetivo de determinar su riesgo de muerte.

Así en 2002, se estableció la puntuación MELD (Model for End-stage Liver Disease) como el modelo objetivo de priorización de pacientes en lista de espera. Inicialmente el MELD surgió como modelo predictivo de supervivencia de pacientes sometidos a TIPS (transyugular intrahepatic portosystemic shunt)[30]. Posteriormente, fue validado en un amplio grupo de pacientes afectados de hepatopatía crónica y se demostró como un modelo válido predictivo de supervivencia a los 3 meses, para grupos heterogéneos de pacientes, independientemente de la causa de su hepatopatía y las complicaciones de su hipertensión portal. Finalmente, fue adoptado como sistema de priorización de adjudicación de órganos a los potenciales receptores, mostrándose válido además a la hora de predecir la mortalidad a los tres meses de los candidatos a trasplante. Se ha demostrado además, que la mortalidad en lista de espera de trasplante de hígado (TH) aumenta de forma paralela al incremento en la puntuación MELD en el momento de la inclusión[31,32].

A pesar de que el MELD es un método reproducible y objetivo, no está exento de limitaciones. En primer lugar, limitaciones técnicas por la variabilidad en los resultados entre laboratorios[33]. En segundo lugar, existen determinadas

situaciones clínicas en las que la mortalidad no viene directamente determinada por la función hepática (hepatocarcinoma, enfermedades metabólicas, síndromes hepatopulmonares). Y en tercer lugar, aunque el MELD es un potente predictor de mortalidad en lista de espera, no lo es tanto de la mortalidad postrasplante[34].

Con el objetivo de obviar las limitaciones del MELD y mejorar su capacidad predictiva, han surgido distintos índices[35,36],pero éstos no han sido validados en series amplias y, aunque actualmente el MELD es el sistema más empleado, no existe un modelo universal de adjudicación de órganos y existe gran variabilidad entre centros.

La asignación de un determinado donante a un receptor es un tema de controversia y son tres los criterios por lo que puede regirse el sistema de adjudicación de órganos: urgencia, utilidad o beneficio de supervivencia.

El criterio de urgencia ordena a los pacientes en lista de espera según su riesgo de muerte en ausencia de trasplante o lo que es lo mismo, según su gravedad en sentido decreciente. Este sistema logrará disminuir el número de muertes en lista de espera, pues trasplanta primero a los más graves, pero al mismo tiempo selecciona a aquellos pacientes que peores resultados obtendrán con el trasplante. Y al estar basado únicamente en la urgencia, según este sistema, no habría que hacer ningún tipo de matching entre donante y receptor.

El segundo modelo basado en la utilidad, se fundamenta en la supervivencia esperada tras el trasplante. Su aplicación resulta en la disminución del número de muertes post-TH pero también en un mayor número de muertes en lista de espera. El órgano en función de su calidad, debe adjudicarse a quien mejores resultados

postoperatorios obtendrá y a este respecto, existen resultados controvertidos, aunque parece que los ECD implantados en pacientes con MELD elevado son los que peores resultados de supervivencia obtienen[37]. El último sistema basado en el beneficio de supervivencia, incorpora elementos de los dos primeros modelos y ordena a los pacientes según la diferencia esperable entre la supervivencia post- y pre-trasplante, por lo que debería ser el modelo elegido si el objetivo es la disminución del número total de muertes (lista de espera + post-TH)[38]. Según este razonamiento, los pacientes más graves son los que mayor beneficio de supervivencia obtendrán independientemente de la calidad del injerto, pues su alternativa es la muerte en lista de espera.

A la vista de las consideraciones realizadas, podemos decir que la situación actual se resume en un número limitado de donantes y un número creciente de receptores, que han llevado a la aceptación creciente de órganos de mayor riesgo para los receptores, el desarrollo de técnicas que permitan expandir el pool de donantes y la creación de sistemas de adjudicación de órganos con el único objetivo de disminuir la mortalidad de los pacientes.

Como conclusión final a este capítulo, tomaremos prestado el texto del consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) publicado en 2011: *“(...) destaca que aunque los equipos españoles de trasplante hepático han sabido adaptarse en los últimos años a los cambios producidos en las características epidemiológicas de los donantes, la magnitud del tiempo y la mortalidad en lista de espera, unido a la estabilización y posible reducción de las tasas de donación en España, hace imprescindible impulsar las alternativas al trasplante hepático convencional (...)”*[37].

1.2.- INDICACIONES DEL TRASPLANTE DE HÍGADO:

El TH constituye el único tratamiento para muchos pacientes afectados de hepatopatías terminales, aunque en algunos casos sólo puede ofertar el prolongar la vida o mejorar la calidad de ésta. De una forma amplia, se puede hacer una primera división de las indicaciones del trasplante de hígado en urgentes y electivas.

1.2.1.- INDICACION DE TRASPLANTE HEPÁTICO URGENTE:

Los TH urgentes incluyen los fallos hepáticos agudos/fulminantes, caracterizados por la pérdida abrupta de las capacidades metabólicas y sintéticas del hígado en un paciente sano sin hepatopatía subyacente conocida. Clásicamente se define el fallo hepático “agudo”, como la aparición de un cuadro de encefalopatía en las 12 semanas que siguen al establecimiento de la ictericia y “fulminante”, cuando el cuadro se establece antes de los 10 días[39]. Las manifestaciones clínicas de este síndrome incluyen coagulopatía y encefalopatía hepática y puede desembocar rápidamente en una situación de fallo multiorgánico y edema cerebral.

1.2.1.1.- Situación actual e indicaciones habituales de trasplante hepático urgente por fallo hepático fulminante:

La etiología del fallo hepático fulminante (FHF) varía según la localización geográfica: mientras que en los países en vías de desarrollo la infección viral (VHA, VHB y VHE) es la causa más frecuente, en Europa y EEUU lo es la hepatitis medicamentosa principalmente secundaria a paracetamol. En EEUU tras la hepatitis medicamentosa, por orden de frecuencia decreciente encontramos la causa indeterminada (14%), reacciones idiosincrásicas a drogas (12%), VHB (7.7%),

hepatitis autoimmune (5.9%), isquemia (4.6%), VHA (2.6%), enfermedad de Wilson (1.4%), síndrome de Budd-Chiari (0.9%) y otras causas (4.8%). En Europa la proporción de etiologías es comparable[40].

El tratamiento inicial debe de ser el soporte médico del paciente y busca como objetivo primordial evitar el daño cerebral, la hemorragia digestiva y las infecciones, que con frecuencia constituyen la causa principal de muerte de estos pacientes. Sin embargo, el curso suele ser impredecible y en aquellos pacientes en los que a pesar del tratamiento médico el cuadro persiste y evoluciona, el trasplante es la única opción de tratamiento curativo.

La tasa de trasplante varía ampliamente en función de las distintas etiologías: el 10% de los FHF por paracetamol se trasplantarán, mientras que en otras etiologías esta tasa llega a alcanzar el 30-50%[40]; la explicación más plausible es la disponibilidad de la N-acetil-cisteína como antídoto del paracetamol, que permite la recuperación de la función hepática prácticamente sin secuelas a largo plazo.

En líneas generales una cuarta parte de los pacientes con FHF necesitarán un trasplante, y de todos aquellos que se incluirán en lista, en torno al 80% recibirán finalmente el órgano[40]. Este grupo de pacientes representa aproximadamente un 8% de los pacientes trasplantados en Europa[41]y el 5.9% de los trasplantados en España.

Los criterios del Kings College[39]y los de Clichy[42](*Fig. 1 y 2*)son los sistemas más empleados a la hora de sentar la indicación del trasplante. La American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) modificó en 2005 sus criterios, aceptando la indicación de TH ante la aparición de encefalopatía grado II

independientemente de la etiología y de la presencia o ausencia de otros síntomas o signos clínicos[43]. La dificultad principal de la indicación de TH en esta patología es sin duda la elección del momento idóneo del trasplante.

Como es de esperar, los pacientes con FHF presentan las tasas más altas de mortalidad post-TH: 21.6% de mortalidad a los 30 días[40]y la tasa de disfunción primaria del injerto también es mayor en esta población. Los resultados a largo plazo también parecen inferiores a los pacientes trasplantados por cirrosis, pero aún así el trasplante hepático incrementa la supervivencia hasta en un 60% al año y presenta tasas de supervivencia de 69-79% al año, 63-75% a los 5 años y 47-58% a los 10 años[40,41,44].

CRITERIOS DE KING'S COLLEGE
FHFsecundario a Paracetamol
pH< 7.3 o INR> 6.5 y Creatinina > 3.4mg/dl
FHF no secundario a Paracetamol
INR>6,5 o Presencia de 3 de los siguientes: 1.-Edad <10años o >40años 2.-Hepatitis noA-noB-noC o tóxica 3.-Tiempo de aparición de la encefalopatía tras la ictericia>7 días 4.- INR >3.5 5.- Bilirrubina sérica > 17mg/dl

CRITERIOS DE CLICHY
Encefalopatía hepática y Factor V<20% en pacientes de edad <30años Factor V<30% en pacientes de edad ≥30años

Figuras 1 y 2: Criterios de King's College y de Clichy de indicación de trasplante hepático en caso de fallo hepático fulminante (FHF)

El trasplante ortotópico de hígado (TOH) constituye el estándar de tratamiento de esta patología; sin embargo se han propuesto principalmente dos procedimientos alternativos: el trasplante ortotópico parcial auxiliar (Auxiliary Partial Orthotopic Liver Transplantation: APOLT) y el trasplante hepático de donante vivo.

El concepto del APOLT se basa en el hecho de que los FHF de causa medicamentosa son potencialmente reversibles. Consiste en la implantación ortotópica (aunque también existe una variante técnica de implantación heterotópica) de un injerto hepático completo o parcial, de donante cadavérico o vivo[45], que supla temporalmente las funciones del hígado enfermo y que permita al mismo tiempo su regeneración. Considerando la reversibilidad del cuadro, una vez recuperada la función hepática nativa, el explante del injerto o bien la retirada progresiva de la inmunosupresión (que provocará la atrofia del mismo), ahorrará al receptor las complicaciones derivadas de una inmunosupresión prolongada.

El candidato ideal para el APOLT por FHF todavía no está bien definido[45]. La publicación clásica del EURALT (European Registry Auxiliary Liver Transplant) Study Group, recomendaba la realización de esta técnica en pacientes jóvenes que presentaban un corto intervalo de tiempo entre la aparición de la ictericia y la encefalopatía, alegando que la regeneración hepática es más satisfactoria en pacientes jóvenes y principalmente en casos de etiología medicamentosa (paracetamol), ya que suele tratarse de sobredosis intencionadas y estos pacientes son más proclives a un incumplimiento terapéutico en lo que a inmunosupresión se refiere.

Los resultados del APOLT parecen inferiores al trasplante ortotópico convencional: existe mayor incidencia de fallo primario del injerto, mayor tasa de retrasplante principalmente en relación a un aumento de la incidencia de trombosis arterial y aumento de las complicaciones postoperatorias, principalmente biliares y sépticas[45,47]. Los resultados a largo plazo han sido publicados por pocos equipos, pero se estima que la supervivencia a los 5 años es del 50%.

El THDV por FHF constituye una alternativa válida en estos pacientes, pues permite elegir el momento más adecuado del trasplante, con un donante de calidad y un tiempo de espera en lista muy reducido, obviándose el hecho de tener que depender de la disponibilidad de órganos cadavéricos.

En Asia constituye una indicación clara de THDV (entre el 5.7% y el 14.6% de todas las indicaciones de THDV[48]y las publicaciones han demostrado resultados similares al TH convencional con cifras de supervivencia al año que oscilan ente el 70 y el 87.5%[49]. Parece además que estos pacientes, al no presentar hipertensión portal, podrían beneficiarse de injertos de más pequeño tamaño (hasta 25% del volumen hepático estándar esperado del receptor), permitiendo hepatectomías más seguras en el donante[50].

En EEUU sin embargo, el THDV en el caso de FHF no tiene muchos adeptos; tan sólo 10 casos en un período de 9 años en los nurve centros de trasplante que constituyen el grupo A2ALL (Adult to Adult Living Donor Liver Transplantation Cohort Study), lo que representa tan solo el 1% de todos los pacientes evaluados para THDV.

A pesar de que los trabajos publicados demuestran resultados comparables a los trasplantes de donante cadavérico por FHF y comparables también a los resultados del THDV por otra causa[51], su empleo es cada vez menor y de hecho el THDV, se considera contraindicación formal en caso de FHF según las guías clínicas del Departamento de Salud del estado de Nueva York[52]. Uno de sus argumentos es la incapacidad temporal para una correcta evaluación y consentimiento del donante. Sin embargo la tasa de complicaciones del donante en esta indicación concreta no difiere del resto de indicaciones[50].

Europa coincide con EEUU en las bajas cifras de THDV en caso de FHF. Según datos del ELTR (European Liver Transplant Registry) publicados en 2012, el THDV se ha realizado en 43 de los 4009 pacientes trasplantados por FHF, y más de la mitad corresponden al período comprendido entre 2004-2009. Existe cierta variabilidad en el empleo del THDV según la etiología del FHF; desde un 0% en caso de intoxicación por paracetamol, hasta un 1.3% en caso de hepatitis viral. Según este estudio, el empleo de injertos parciales (THDV, APOLT, split o injerto reducido) se identificó como factor de riesgo de pérdida del órgano y su recomendación final es evitar este tipo de injertos en este grupo de pacientes[53].

1.2.1.2.- Indicaciones no habituales de trasplante hepático urgente:

1.2.1.2.1.- Insuficiencia hepática aguda yatrogénica:

La universalización de la colecistectomía laparoscópica, ha derivado en un aumento significativo de la incidencia de lesión yatrogénica de la vía biliar (su incidencia se ha duplicado), así como una mayor complejidad de estas lesiones. Una de las consecuencias a largo plazo, pese a la reparación, puede ser el desarrollo de una cirrosis biliar secundaria.

En el 17-40% de las lesiones complejas de vía biliar existe además una lesión vascular asociada y lo más frecuente es la lesión arterial, principalmente de la rama derecha de la arteria hepática. También se han descrito lesiones de la arteria hepática común, lesiones de la vena porta e incluso la sección completa del hilio hepático.

La mayor parte de las lesiones arteriales son asintomáticas y se manifiestan a largo plazo por una atrofia del hígado derecho. En otras ocasiones, con menos frecuencia, la isquemia provoca la formación de abscesos hepáticos precisando la realización de una hepatectomía derecha. En casos contados, la lesión vascular condiciona una isquemia aguda del órgano que requiere la realización del TH urgente.

Recientemente se ha publicado la experiencia española con un total de 27 pacientes listados para TH por lesión yatrogénica en un período de 24 años. En 7 casos la indicación fue urgente: dos pacientes fallecieron a la espera de un órgano y sólo uno sobrevivió más allá de los 30 días post-TOH[54].

Por otro lado, las resecciones hepáticas cada vez más extensas han llevado a un aumento de la incidencia de la insuficiencia hepática aguda postoperatoria (estimada en un 5 al 20% según las series) que conlleva consecuencias fatales con unas tasas de mortalidad entre el 60 y el 80%. El papel del TH en este tipo de situaciones es controvertido, pues la mayor parte de los pacientes se someten a estas resecciones parenquimatosas por causas tumorales y en la mayor parte de ellos existe una cirrosis subyacente.

El grupo de UCLA (University of California, Los Angeles)[55] reportó su experiencia en 7 pacientes, obteniendo unas cifras de supervivencia del injerto y del paciente a los 5 años de 34% y 40% respectivamente, cifras claramente inferiores al TH por otras causas, pero que constituyen la única alternativa válida a la muerte del paciente por insuficiencia hepática. Pacientes que 48h post-resección presentan un recuento plaquetario inferior a 100000, un INR mayor de 2 y/o una bilirrubina plasmática superior a 6.6 mg/dl, presentan un riesgo muy elevado de insuficiencia

hepática postoperatoria y según este grupo, deberían ser evaluados como candidatos a TH lo antes posible. En el caso concreto del CHC, sólo deberían ser evaluados para TH aquellos pacientes dentro de los criterios de Milán.

1.2.1.2.2.- Insuficiencia hepática aguda post-traumática:

Con sólo 19 casos reportados en la literatura, el TH por insuficiencia hepática post-traumática resulta anecdótico y ha de constituir el último recurso en el manejo del paciente con traumatismo hepático. Las cifras de mortalidad postoperatoria son del 75%[56]. El tratamiento de elección en pacientes estables hemodinamicamente es médico y en pacientes inestables que han de ser sometidos a laparotomía, debe realizarse una cirugía de control de daños para evitar la llamada “Tríada letal” de acidosis, hipotermia y coagulopatía.

1.2.2.- INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO ELECTIVO (Tabla 1):

1.2.2.1.- Cirrosis:

Constituye la indicación princeps del TH y representa un 52% del total de los trasplantes realizados en Europa según datos del ELTR y más de un 55% del total de los realizados en España.

Todas las cifras que se mencionan a continuación han sido extraídas del último registro del ELTR[57] en el caso de Europa y del Registro Español de Trasplante de Hígado (RETH) en el caso de España[58]. Revisamos las distintas etiologías de la cirrosis a continuación.

Cirrosis		Enfermedades colestáticas	
Viral Alcohólica NASH Autoinmune Criptogenética		Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria Atresia via biliar Enfermedad de Caroli Cirrosis biliar secundaria Colangitis esclerosante secundaria	
Tumores hepáticos			
Primarios		Secundarios	
Malignos	Benignos	Tumores neuroendocrinos Metástasis hepáticas de cáncer colorectal	
Carcinoma hepatocelular	Adenomiomatosis		
Colangiocarcinoma	Poliquistosis		
Hepato-colangio-carcinoma	Hemangioma		
Hepatoblastoma	Hiperplasia nodular regenerativa		
Hemangioendotelioma epitelial	Linfangiomatosis		
Hemangiosarcoma	Enfermedades parasitarias		
Carcinoma fibrolamelar			
Enfermedades metabólicas			
Afectación hepática	Afectación extrahepática	Afectación Mixta	
Enfermedad de Wilson Hemocromatosis Colestasis intrahepática familiar Síndrome de Alagille Tirosinemia I Déficit a-1 AT Protoporfiria Fibrosis quística	Polineuropatía amiloidótica familiar Metabolopatía de la urea Síndrome de Crigler Najjar Síndrome de Hiperoxaluria primaria Hipercolesterolemia familiar Síndrome Hemolítico-Urémico	Acidemias orgánicas	

Tabla 1: Indicaciones de trasplante hepático electivo

1.2.2.1.1.- Cirrosis Viral:

El TH por hepatitis viral crónica constituye una de indicaciones principales en todo el mundo; según datos recientes suponen casi un 25% de los TH realizados en Europa. El problema de esta indicación es la reinfección prácticamente universal que ocurre tras el trasplante y que puede provocar el fallo del injerto o incluso la pérdida del mismo obligando a un retrasplante.

Virus VHB:

Mientras que en mundo Oriental la infección por el VHB es predominante, en el mundo Occidental no ocurre así, por lo que los trasplantes por VHB suponen en Europa solo un 5% y en España un 4.5%.

El TH por VHB tiene 3 indicaciones claras: en primer lugar la infección aguda con fallo hepático (TH urgente), en segundo lugar la infección crónica en fase de cirrosis descompensada (20% de los pacientes infectados que no reciben tratamiento) y por último, la aparición de un carcinoma hepatocelular (CHC) en el curso de la evolución de la hepatopatía crónica (esta última indicación será desarrollada en el apartado correspondiente de indicaciones del TH en tumores).

Actualmente disponemos de un amplio arsenal terapéutico dirigido a la erradicación del virus B: dos formulaciones de interferón (estándar y pegilado) y cinco análogos de nucleósidos (lamivudina, telbivudina, entecavir, adefovir y tenofovir). Estos fármacos han demostrado su eficacia en múltiples estudios y logran mejorar la función hepática, de forma que la indicación de TH por cirrosis descompensada VHB ha disminuído en los últimos años[59]. También se ha sugerido que el empleo de estos fármacos, mediante la mejora de la función hepática, logra disminuir la incidencia de CHC, aunque en los últimos años se ha observado un aumento del número de trasplantes por CHC sobre VHB[60], probablemente por otros motivos.

Hasta hace algunos años muchos centros eran contrarios al trasplante hepático por cirrosis VHB, porque en ausencia de tratamiento antiviral la reinfección resultaba universal y acaba desembocando en la pérdida del injerto.

Efectivamente, el principal problema tras el trasplante es la reinfección viral; y a su vez, el principal factor determinante de la reinfección en el paciente trasplantado es la presencia de elevada de DNA viral en el momento del TH. Por ello, la recomendación actual consiste en el tratamiento de todos aquellos pacientes con

cirrosis VHB compensada o descompensada para lograr una carga viral indetectable en el momento del TH [59].

En el período post-TH inmediato, el tratamiento antiviral debe continuarse para evitar la reinfección del injerto y la recomendación actual es el empleo combinado de HBIg y nucleosidos que logran evitar la recurrencia en más de un 90% de los receptores [60] con bajas tasas de pérdida del injerto y supervivencias del 75% a los 5 años[61].

Virus VHC:

La infección por el VHC es actualmente la causa más frecuente de hepatopatía crónica a nivel mundial y constituye la indicación más frecuente de trasplante hepático en Europa, América y parte de Asia. El TH se indica en dos tipos de situaciones: hepatopatía terminal por cirrosis (13% del total a nivel Europeo y 25% en España) o bien por la presencia de CHC sobre hepatopatía VHC. Esta última indicación se tratará en el apartado correspondiente.

La reinfección por el VHC es universal y constituye el mayor determinante de la supervivencia del injerto que se estima en un 60% a los 5 años. Además en el paciente trasplantado, la fibrosis producida por la reinfección VHC evoluciona de una forma más agresiva; mientras que un paciente inmunocompetente tarda unos 30 años de media en desarrollar cirrosis, un paciente trasplantado tardará algo menos de diez años. El 20-30% de los receptores habrán desarrollado cirrosis al cabo de los 5 años del THy el pronóstico en caso de cirrosis descompensada es nefasto, con tan sólo un 10% de supervivencia a los 3 años[62].

Se sabe que uno de los principales determinantes de la reinfección del injerto es la carga viral previa al TH, por lo que la mejor estrategia consistirá en tratar a estos pacientes antes del TH (e incluso en lista de espera) con el fin de lograr una respuesta virológica sostenida o en su defecto la menor carga viral posible en el momento del TH. Sin embargo, con las drogas de las que disponemos actualmente, sólo se consigue este objetivo en el 20% de los pacientes[59].

Se han identificado múltiples factores de riesgo de reinfección tras el TH, entre estos, la edad avanzada del donante, el empleo de bolus de corticoides como tratamiento del rechazo, la infección por CMV, la diabetes de novo y la presencia de complicaciones biliares se han relacionado con un mayor riesgo de reinfección[59]. Hasta el momento ningún régimen inmunosupresor ha demostrado ser más beneficioso que otro en la reinfección viral.

Una vez establecida la reinfección del injerto, la única opción válida para evitar la pérdida del mismo es el tratamiento antiviral. El momento de inicio de mismo es controvertido; puede iniciarse antes de que se produzca la lesión hepática o bien esperar a que se establezca la hepatitis crónica, que suele ser la estrategia de la mayor parte de los equipos. Se ha demostrado que el tratamiento antiviral mejora el patrón histológico y hemodinámico y por tanto la función hepática de los pacientes reinfectados tras el TH[63].

Si el tratamiento fracasa y el paciente evoluciona hacia una cirrosis, la única alternativa es el retrasplante (reTH) en pacientes seleccionados, aunque esta opción es controvertida porque en el contexto de la escasez de donantes en el que nos encontramos, resulta cuestionable la adjudicación de un órgano a un receptor que ya ha recibido uno y, en el que además el riesgo de reinfección VHC del nuevo injerto es

muy elevado. En España el retrasplante por virus C representa un 3% del total de las indicaciones.

“Scores” como el de Rosen [64] tratan de identificar los mejores candidatos al reTH y, también existen modelos que intentar definir el momento adecuado para sentar la indicación. En el caso de retrasplante por reinfección del VHC, la recidiva es más temprana y más agresiva que en el caso de trasplante primario por VHC[65] aunque con una selección estricta de los pacientes se han publicado supervivencias similares a los pacientes retrasplantados por otras causas[66].

Coinfección VIH-VHB y VIH- VHC:

La infección por VIH merece una mención especial por su frecuente asociación en pacientes afectos por VHC (30%) y VHB (10%). La fibrosis hepática en estos pacientes se desarrolla de forma más acelerada y por tanto la cirrosis se establece en un período de tiempo menor. De igual forma, una vez que la cirrosis se descompensa, la supervivencia de estos pacientes es peor. Es por estas razones, por las que la indicación del TH en estos pacientes coinfectados aún no queda clara y, se establecen criterios estrictos a la hora de inclusión en lista de estos pacientes[67].

Con respecto al VHB-VIH parece que los resultados son superponibles a la infección aislada por VHB. En el caso de la infección VHC los resultados no son tan favorables y estos pacientes obtienen una supervivencia a los 5 años de 50%, lejos de los resultados obtenidos con la infección VHC aislada (70% a los 5 años). Se ha demostrado que estos pacientes presentan una reinfección viral más agresiva, probablemente en relación al tratamiento antirretroviral, así como un peor pronóstico en el caso de indicación de TH por CHC. Aunque la supervivencia actuarial

no se ve modificada por la coinfección VIH, sí lo hace de forma significativa la supervivencia por intención de tratamiento, debido principalmente a un mayor número de abandonos de estos pacientes en lista de trasplante[68].

1.2.2.1.2.- Cirrosis Enólica:

La cirrosis enólica constituye una de las indicaciones más frecuentes de TH tanto en Europa como en EEUU (16-19% del total de TH realizados y más de un tercio de los TH indicados por cirrosis)[69]. En España es la indicación más frecuente de trasplante con un 30% del total.

Los resultados obtenidos con el TH por cirrosis enólica, son cuanto menos equiparables a los de otras etiologías de cirrosis con cifras de supervivencia a los 5 años cercanas al 75%[70]y de hecho, son superiores a los obtenidos en casos de cirrosis viral y cirrosis criptogénica.

A pesar de estos buenos resultados, existe aún cierta reticencia a la hora de plantear el TH en estos pacientes. En 1997 la Asociación Americana de Trasplante y la AASLD establecieron la “regla de los 6 meses de abstinencia” como condición “sinne qua non” para poder entrar en lista de espera de TH[28]. De hecho, la abstinencia alcohólica estricta, puede lograr atenuar e incluso normalizar la función hepatocelular y regresar los signos de hipertensión portal evitando así en algunos pacientes la indicación de TH.

La recaída alcohólica en el post-TH llega a producirse hasta en un 50% de los casos a los cinco años, cifra equiparable a los diferentes tratamientos del alcoholismo crónico. Este hecho, que se acompaña de gran polémica sobre todo en el mundo anglosajón, no parece afectar directamente a la supervivencia del injerto según lo

publicado en la literatura. Lo que sí se ha demostrado es que estos pacientes presentan una incidencia aumentada de infecciones en el postoperatorio, de eventos cardiovasculares (probablemente en relación a una miocardiopatía alcohólica subyacente) y de aparición de tumores de novo principalmente en tracto gastrointestinal y vía aérea superior (aunque ello podría estar más relacionado con el consumo coincidente de tabaco).

La infección por VHC ocurre cada vez con más frecuencia en los pacientes con cirrosis enólica y parece que ambos factores actuarían de forma sinérgica resultando en deterioro más rápido de la función hepática[69], es por ello que se ha sugerido que en estos casos, la indicación de TH se realice de forma más temprana. Una vez trasplantados, estos pacientes presentan supervivencias peores que en caso de cirrosis alcohólica no vírica (supervivencia a los 5 años de 65%). En caso de coinfección por VHB, las diferencias de supervivencia no resultan tan llamativas[70].

1.2.2.1.3.- Esteatosis hepática (NAFLD)- Esteatohepatitis hepática (NASH):

La NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) se define por la presencia en el estudio histológico hepático, de las mismas lesiones producidas por el alcohol pero en ausencia de consumo enólico. Engloba en su concepto un espectro de lesiones que va desde la esteatosis benigna a la esteatosis necroinflamatoria con o sin fibrosis, un estadio denominado NASH (Non-Alcoholic-SteatoHepatitis). La NASH constituye la manifestación hepática del llamado síndrome metabólico que engloba bajo su concepto la presencia de obesidad, diabetes, HTA e hiperlipidemias.

Entre un 10 y un 20% de los pacientes con NASH desarrollarán cirrosis, y la mitad de éstos presentarán una cirrosis descompensada en el transcurso de 7 años

[71]. Su incidencia ha aumentado de forma paralela a la incidencia de la obesidad en la población general, y por ende, también lo ha hecho el número de trasplantes por esta indicación. Incorporada a las categorías de diagnósticos de la UNOS desde 2001, constituye hoy en día la tercera indicación en frecuencia de TH en EEUU y se prevee que en el año 2020 supere con creces la indicación de trasplante por CHC.

Según las grandes series, se trata de receptores que además de una mayor comorbilidad inherente a la patología (obesidad y diabetes), tienen más edad y una hepatopatía más grave en el momento del TH (representado por un mayor MELD). Además, según los datos publicados recientemente por la UNOS (database 1994-2009) suelen recibir injertos con mayor "Donor Risk Index" (DRI), aunque parece que los injertos esteatósicos afectan en menor medida a este tipo de receptores[69]. Lo que sí se ha evidenciado es un aumento de la tasa de infecciones post-TH que llega a ser responsable de hasta el 50% de las muertes postoperatorias, ello relacionado probablemente con la alta incidencia de diabetes en estos pacientes, que se sabe es factor de riesgo de infección en trasplantados.

El grupo de Pittsburg identificó un subgrupo de pacientes de alto riesgo: pacientes NASH con edad superior a los 60 años, con un IMC > 30 kg/m², diabetes e hipertensión, que presentaban una supervivencia al año del TH inferior al 50% y por tanto considerada intolerable según los estándares de calidad[71].

A pesar de todo ello, el NASH se encuentra entre las patologías que mayores cifras de supervivencia obtiene tras el TH: 84.1% y 80.1% a los 5 años en caso de supervivencia de paciente e injerto respectivamente. Además, la recurrencia de la enfermedad en el injerto es baja (6.3% a los 3 años) y si ocurre, parece que no influye en su supervivencia[69].

1.2.2.1.4.- Cirrosis Criptogénica:

Por definición, la cirrosis criptogénica es un diagnóstico de exclusión. El TH en el caso de la cirrosis criptogénica ha experimentado un descenso a lo largo del tiempo. En EEUU constituye la cuarta indicación más frecuente de trasplante y parece estar más en relación con la cirrosis por NASH. En Europa, la cirrosis criptogénica representa el 4% del total de TH y las causas de dicha patología parecen ser diferentes que en EEUU; se ha evocado la implicación de procesos de autoinmunidad en base a hallazgos de fenómenos inflamatorios inespecíficos y a la ausencia de esteatohepatitis en el estudio histológico. La supervivencia a largo plazo parece superior a la del TH por cirrosis enólica y por VHC y la tasa de recurrencia de la enfermedad post-TH es baja[72].

1.2.2.1.5.- Cirrosis Autoinmune:

La hepatitis autoinmune (HAI) se caracteriza por una inflamación crónica del hígado asociado a hepatitis de interfase y a la presencia de hipergammaglobulinemia y autoanticuerpos. Será precisamente el tipo de autoanticuerpos, el criterio empleado para el diagnóstico y la clasificación de la HAI en tipo I y II. Afecta principalmente a mujeres jóvenes y en su patogénesis se ha implicado a la alteración de la inmunidad, factores genéticos y ambientales.

Se denomina síndrome de “overlap” cuando se asocia la HAI a la cirrosis biliar primaria (CBP) y, se caracteriza por un solapamiento de hallazgos clínicos, analíticos, inmunológicos e histológicos tanto de la HAI como de la CBP y cuya patogenia y tratamiento más adecuado se desconocen en la actualidad. Suele debutar de forma insidiosa, aunque puede presentarse en forma de fallo agudo hasta en un 20% de los

casos. Sin tratamiento el pronóstico es fatal con la muerte del paciente a los 6 meses en un 40% de los casos[73]. En caso de enfermedad resistente al tratamiento con corticoides con el desarrollo ulterior de cirrosis, el TH es la única alternativa terapéutica.

La HAI representa en Europa el 2% de las indicaciones de TH con supervivencias del injerto a los 5 años del 69% similares a los resultados obtenidos con el TH en caso de cirrosis enólica, pero peores a los de la CBP[69].

Un reciente estudio multicéntrico del ELTR con más de 800 pacientes trasplantados por HAI demostró un riesgo elevado de complicaciones infecciosas postoperatorias que ponían en riesgo la vida de los pacientes, especialmente en el grupo de edad superior a los 50 años[74], lo que se traducía en una menor supervivencia a los cinco años cuando se comparaba con pacientes trasplantados por CBP.

La enfermedad recurre en un 20-40% de los pacientes y el riesgo parece aumentar con el tiempo, a medida que la dosis inmunosupresora se va reduciendo. La intensificación de la terapia inmunosupresora ha permitido sin embargo, una disminución de la tasa de recurrencia en los últimos años, pero a expensas de un aumento de las complicaciones infecciosas. Es aún controvertida la repercusión que la recurrencia de la enfermedad tiene en la supervivencia del injerto[74].

1.2.2.2.- Tumores primarios hepáticos:

Constituye la segunda indicación por orden de frecuencia (14% del total)

1.2.2.2.1.- Tumores primarios malignos:

Carcinoma Hepato-celular (CHC):

Se trata de la indicación de TH en tumores más frecuente: 83% del total de los tumores y el 11% del total de los TH en Europa. En España representa un 16.5% del total. Se presenta fundamentalmente sobre hígado cirrótico, aunque también puede presentarse sobre hígado no cirrótico.

Desde el punto de vista teórico el TH resulta el tratamiento ideal: elimina los nódulos tumorales (detectables e indetectables) y elimina el hígado cirrótico que es el sustrato patológico para el desarrollo de tumores. Al mismo tiempo resuelve la hipertensión portal que sufren estos pacientes y las complicaciones derivadas de ella. Sin embargo, los malos resultados iniciales generaron multitud de estudios que trataban de definir la mejor estrategia terapéutica para el CHC.

Los criterios de Milán publicados por Mazzaferro et al[75] en 1996 (1 nódulo menor de 5 cm o 3 nódulos de tamaño inferior a 3 cm) sentaron las bases de la indicación de TH en el CHC, ya que lograban identificar a aquellos pacientes que mayor beneficio de supervivencia obtendrían con el trasplante hepático. Con sus resultados de supervivencia a los 4 años de 70% y de supervivencia libre de recurrencia del 83%, convencieron a la comunidad científica, y hoy en día es el criterio más extendido para la indicación de TH en el CHC.

Sin embargo, la realidad es que, aún estando los pacientes dentro de los criterios de Milán a la hora de indicar el TH, en casi un tercio de los hígados

explantados se detectan más nódulos de CHC de los diagnosticados en el pre-trasplante[76], aunque a pesar de ello, los resultados continúan siendo aceptables. Este hecho, unidos a los avances de las técnicas de imagen, capaces hoy en día de diagnosticar un mayor número de lesiones (y que dejarían a muchos pacientes fuera de la indicación de un TH), llevaron a distintos grupos a tratar de crear nuevos criterios que expandieran los de Milán.

Así nacieron los Criterios de UCSF (University of California, San Francisco) en 2001[77]: una única lesión de tamaño inferior a 6.5cm o un máximo de 3 lesiones de tamaño inferior a 4.5cm, siendo la suma del total de diámetros inferior a 8cm. Bajo estos criterios, la supervivencia obtenida era superponible a los resultados de Mazzaferro. Estos resultados han sido rebatidos por algunos grupos[78]y confirmados por otros[79].

En 2009 Mazzaferro et al[80]publicaron los resultados de un estudio retrospectivo multicéntrico incluyendo más de 1500 pacientes trasplantados dentro y fuera de los criterios de Milán. Establecieron la relación lineal existente entre la supervivencia del paciente y el número y tamaño de los nódulos. Así surgió el concepto del “Up-to-seven”: siendo siete la suma del tamaño -en centímetros- del tumor más grande y del número de nódulos. Los resultados del estudio fueron que, en ausencia de invasión microvascular, los pacientes trasplantados según los criterios del “up-to-seven” conseguían tasas de supervivencia equivalentes a los pacientes trasplantados dentro de los criterios de Milán. Una cuestión criticable en este estudio es el hecho de ser retrospectivo y basarse en el examen anatómo-patológico del hígado explantado.

La recomendación de la conferencia de consenso internacional publicada en 2012[81] para la valoración de pacientes candidatos al trasplante, es el empleo del BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) “staging system”[82] que de hecho se basa en los criterios de Milán para establecer su algoritmo decisional. Según esta conferencia, sólo deberían considerarse candidatos al trasplante, aquellos pacientes en los que se espera una supervivencia a los 5 años comparable a los pacientes trasplantados por causa no tumoral y, consideran los criterios de Milán como el “gold estándar” de la selección de pacientes con CHC candidatos a trasplante hepático.

A pesar de los múltiples estudios existentes en la literatura que abogan por una expansión cautelosa de los criterios de Milán, lo cierto es que sus resultados no resultan a veces congruentes, algunos pecan de una insuficiente potencia estadística, y lo más importante, faltan estudios prospectivos que validen los criterios radiológicos previos al trasplante.

El “downstaging” (regresión del estadio), consiste en la reducción del tamaño o del número de nódulos de CHC (mediante resección, radiofrecuencia, alcoholización percutánea, quimioembolización o radioembolización transarterial) con el fin de poder incluir en lista a pacientes que inicialmente quedaban fuera de los criterios de trasplante. Las últimas recomendaciones aceptan esta alternativa terapéutica siempre y cuando los resultados de supervivencia sean superponibles a la de los pacientes que sí cumplían de entrada los criterios de trasplante [81]. Un problema de este tipo de manejo y de la ampliación de los criterios de trasplante en el hepatocarcinoma, es que cada vez más pacientes entrarán en lista de espera mientras que los órganos disponibles permanecerán en una cifra estable. Problema a añadir al aumento también de trasplantes en cirrosis virales.

Al considerar el TH como la mejor alternativa de tratamiento del CHC sobre cirrosis, la lista de espera de TH se ha ido ampliando y aumentando más la necesidad de donantes. Como consecuencia de ello, los pacientes se deterioran más en lista, progresando su enfermedad tumoral y perdiendo oportunidades. En base a este hecho, el grupo de Hong Kong[83] publicó en 2002 sus resultados con una estrategia de tratamiento del CHC sobre cirrosis que se conoce con el nombre de “salvage transplantation”. Consiste en realizar la resección del tumor y esperar a la posibilidad de una recidiva para realizar el TH. Esta estrategia, que se puede considerar “puente” al trasplante como tratamiento definitivo de la enfermedad del paciente, es controvertida. En principio porque hay otras alternativas como la radiofrecuencia, quimioembolización etc, que pueden cumplir los mismos objetivos a la espera del TH, sin aumentar las dificultades técnicas de éste y su morbi-mortalidad inherente. Además, no hay un acuerdo unánime y así, para Belghiti et al[84] esta práctica es posible, mientras que Adam et al[85] consideran que el trasplante después de la resección se asocia con mayor mortalidad postoperatoria y aumento de recidivas tumorales. Para este autor y para la mayoría de grupos, el TH es la mejor opción de tratamiento del HCC sobre cirrosis, incluso si el tumor es resecable.

Colangiocarcinoma:

El colangiocarcinoma representa la segunda neoplasia hepática primaria en frecuencia. Su pronóstico sin tratamiento es nefasto con tasas de mortalidad de hasta el 70% al año, por lo que el tratamiento de elección es la resección radical.

En el caso de localización hiliar, la resección se desestima en caso de invasión vascular del tronco portal y/o rama arterial común así como cuando existe afectación de ramas vasculares (portal y/o arterial) contralaterales al lóbulo hepático afecto. En

el caso de los colangiocarcinomas periféricos se contraindicará la resección en caso de afectación multifocal, como ocurre frecuentemente en los casos sobre colangitis esclerosante primaria, en los que además existe una alta tasa de recidiva local. En estos supuestos de irresecabilidad es en los que el TH se plantea cómo único recurso quirúrgico.

Los resultados iniciales del TH en caso de colangiocarcinoma hiliar fueron desalentadores con supervivencias inferiores al 25% a los 5 años[86]. Sin embargo, los importantes avances en las terapias adyuvantes, han llevado al desarrollo de protocolos como el de la Clínica Mayo. Bajo estrictos criterios de inclusión -tumores irresecables de tamaño inferior a 3cm, no avanzados localmente, sin enfermedad peritoneal, ni ganglionar-, enrolaron a los pacientes en una secuencia de tratamiento con radioterapia externa, quimioterapia de sensibilización (5-FU y capecitabina) y braquiterapia como neoadyuvancia al TH. Los resultados obtenidos fueron muy positivos con una supervivencia global a los 5 años superior al 80% [87]. Doce años después de la publicación del protocolo piloto, 131 pacientes han sido trasplantados obteniendo una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 68%[88].

Los resultados publicados en la ELTR no son tan positivos y la supervivencia a 5 años reportada es tan sólo del 31%. A la hora de interpretar estos datos hay que tener en cuenta que sólo 79 de los 252 pacientes, fueron trasplantados después de 1999, por tanto los resultados representan aún a una gran mayoría en los que el TH se realizó fuera de cualquier tratamiento neoadyuvante[57]. No cabe duda que el desarrollo de nuevas líneas de tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante, podrán en el futuro incrementar la supervivencia a largo plazo[89].

Vistos los resultados en la literatura al respecto de los colangiocarcinomas periféricos, parece apropiado afirmar que en pacientes altamente seleccionados con colangiocarcinomas en estadio precoz, el TH parece un tratamiento efectivo[90].

Carcinoma Hepato-colangio-celular:

Se trata de un raro tumor primario hepático que comparte características tanto del CHC como del colangiocarcinoma. El diagnóstico radiológico es difícil y ha de basarse en el estudio anatomopatológico. El único tratamiento es la resección quirúrgica, pero con malos resultados a largo plazo: la recidiva es prácticamente universal y la supervivencia media oscila entre los 10 y los 52 meses[91]. El papel del TH en esta patología es controvertido, y constituye aproximadamente un 0.4% de las indicaciones.

El número limitado de casos reportados en la literatura, sólo permite afirmar que la supervivencia de los pacientes trasplantados por este tipo de tumores parece peor que los pacientes trasplantados por CHC, pero mejor que los trasplantados por colangiocarcinoma, con tan sólo un 30% de supervivencia a los 5 años según datos del ELTR[57].

Hepatoblastoma:

Es el tumor primario hepático más frecuente en la infancia y representa entre el 60 y 85% de todos los tumores infantiles. El pronóstico depende de la resecabilidad del tumor, por lo que la cirugía resectiva radical (R0) suele ir precedida de un tratamiento neoadyuvante (cisplatino y doxorrubicina) con el fin de disminuir la carga tumoral[89]. En caso de pacientes irresecables o recurrencia, el trasplante

resulta una alternativa siempre que la enfermedad se encuentre limitada en el hígado y siempre después de un régimen de tratamiento quimioterápico. Los resultados de la UNOS muestran una supervivencia actuarial a los 5 y 10 años de 69 y 66% respectivamente[92].

Hemangioendotelioma epitelióide (HEHE):

Se trata de un raro tumor vascular con potencial de malignidad variable e histológicamente difícil de diferenciar del angiosarcoma. La mayor parte de las veces se presenta en forma de lesiones multifocales bilobares y en más de un tercio de los pacientes existe además afectación extrahepática. El tratamiento de elección es la resección, pero ésta sólo será posible en un 10% de los pacientes. Suele tratarse de pacientes jóvenes, en los que además el tratamiento no-quirúrgico (quimioterapia, radioterapia, quimioembolización arterial, radiofrecuencia) no resulta eficaz. En total en Europa se han trasplantado a 121 pacientes (lo que supone un 0.2% del total de TH), y no llegan a diez las series publicadas sobre TH en HEHE, que incluyen pocos pacientes cada una. Los resultados obtenidos son satisfactorios con supervivencia a los 5 años entre 53 y 83%[93,94]. Ni la presencia de afectación ganglionar o extrahepática limitada, parecen influir en los resultados de supervivencia. Basados en estos resultados y el tipo de paciente, el TH parece una opción aceptable en pacientes seleccionados[89].

Hemangiosarcoma:

Constituye el diagnóstico diferencial fundamental con la entidad anterior. Se trata de un tumor hipervascular de alto potencial de malignidad que se presenta en pacientes jóvenes. Su frecuencia es escasa, estimándose entre 0.14 y 0.25 por millón

de habitantes. Un 20% de los pacientes presentan hepatitis crónica activa o cirrosis. Los escasos pacientes trasplantados (22 en toda Europa, la mayor parte de ellos por error diagnóstico con HEHE) presentan una supervivencia global de 7 meses, siendo habitual la recurrencia en los seis primeros meses. Ningún paciente superó en ese estudio los dos años postrasplante, por lo que el TH en este tipo de tumores está formalmente contraindicado[95]. En caso de dudas con el HEHE, se recomienda dejar los pacientes en observación un tiempo (seis meses) en lista de espera para conocer su evolución real.

Carcinoma Hepatocelular Fibrolamelar:

Inicialmente considerado como una variedad del CHC, hoy en día se considera una entidad independiente. Generalmente se presenta como un gran tumor solitario sobre un hígado sin hepatopatía crónica, por lo que la resección hepática es el tratamiento de elección. El TH sólo se puede ofrecer a escasos pacientes, por lo que las series publicadas son muy cortas. En estas, se ha ido demostrando una mejoría progresiva de los resultados de supervivencia, sin llegar a superar el 50% a los 5 años[93]. Hay algunas experiencias aisladas de TH con donante vivo, de las que no se puede sacar ninguna conclusión.

1.2.2.2.2.- Tumores hepáticos benignos:

El TH en las enfermedades benignas se indica de manera global en cuatro situaciones: 1) cuando el diagnóstico de benignidad no es del todo concluyente, 2) si existe riesgo de malignización, 3) en asociación con determinados síndromes como pueden ser los metabólicos o 4) cuando la presencia de la lesión conlleva un riesgo para el paciente (ruptura, hemorragia, síndrome de Budd-Chiari secundario a

lesiones voluminosas, etc). En España el TH por tumores benignos supone tan sólo un 0.7% del total de TH.

Adenomatosis hepática:

El adenoma hepático es el tercer tumor benigno en frecuencia y suele presentarse en mujeres jóvenes; en su etiopatogenia está implicado el uso de anticonceptivos orales. La clasificación de Burdeos[96] establece 3 tipos de adenomas basándose en las características histopatológicas y potencial de malignización de estas lesiones. Sólo aquellos adenomas con la mutación β -catenina tendrían riesgo de degeneración en hepatocarcinoma. El sexo masculino y un tamaño superior a 5 cm también se consideran factores de riesgo de malignización. La hemorragia es la complicación más frecuente de los adenomas y también está relacionado con el tamaño de lesión. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica en caso de tamaño superior a 4 cm o presencia de mutación β -catenina positiva[97].

El término adenomatosis hace referencia a la presencia de 10 ó más adenomas hepáticos sobre un hígado sano en ausencia de antecedentes de toma de estrógenos y una vez excluido el diagnóstico de glucogenosis. Cada una de las lesiones adenomatosas presenta los mismos riesgos de complicación previamente mencionados. El TH debería ser considerado si tras la resección existe un aumento progresivo de tamaño de las lesiones, en caso de presentación repetida de complicaciones relacionadas con el adenoma o si existe un riesgo elevado de malignización (elevación progresiva de alfa-feto-proteína)[98]. Esta indicación constituye el 0.05% del total de TH en Europa.

La glucogenosis es una enfermedad metabólica que consiste en un déficit enzimático que impide la degradación del glucógeno. Existe una relación demostrada

entre la glucogenosis y la presencia de adenomas hepáticos. El riesgo de malignización de estas lesiones es muy elevado en caso de glucogenosis tipo I (hasta un 50% de los pacientes). En estas situaciones el TH se presenta como una opción válida de tratamiento, pues elimina el potencial de degeneración en CHC y al mismo tiempo soluciona el trastorno metabólico[99].

Poliquistosis hepática:

La poliquistosis hepática es una enfermedad autosómica dominante que se define por la presencia de más de 5 quistes simples hepáticos, aunque generalmente suelen existir en un número superior a 20. La Clínica Mayo define la enfermedad como la presencia de al menos 20 quistes mayores de 1 cm, en ausencia de infección, traumatismo o algún tipo de parasitosis. La forma más frecuente de presentación es en mujeres jóvenes y generalmente asociado a una poliquistosis renal. La forma hepática se manifiesta en forma de hepatomegalia gigante, que puede acompañarse de complicaciones de compresión vascular, diafragmática y digestiva (con desnutrición secundaria por limitación de la ingesta). Con menos frecuencia estos quistes pueden romperse, infectarse o complicarse con una trombosis portal.

El tratamiento de elección es la fenestración de los quistes cuando son voluminosos y poco numerosos o bien lo más habitual, la resección hepática más fenestración de los quistes remanentes. El TH (0.1% de las indicaciones a nivel Europeo) se reserva para aquellos casos en los que existe una afectación hepática masiva por pequeños quistes (no candidatos al tratamiento habitual), muy sintomáticos por la hepatomegalia o con complicaciones como hipertensión portal sintomática o síndrome de Budd-Chiari. Dado que en la gran mayoría de los casos la función hepática suele estar conservada (independientemente del número o tamaño

de los quistes), estos pacientes tendrán un acceso limitado al TH, con lo que las experiencias son muy escasas. Las supervivencias reportadas en la literatura son excelentes (85% a los 5 años)[57, 100]. El doble trasplante hepato-renal, sólo estaría indicado cuando en la enfermedad se asocia insuficiencia renal terminal.

Hemangioma:

Es el tumor hepático más frecuente, con una prevalencia de hasta un 20% en autopsias. Más frecuente en mujeres (6:1), la mayoría de los casos no superan los cinco centímetros y son asintomáticos. Cuando miden más de 5 cms se les considera gigantes, lo que ocurre tan solo en un 20% de los casos.

Un 90% de pacientes con hemangiomas mayores de 10 cm presenta síntomas y la indicación de resección se sienta cuando son muy sintomáticos, en forma de dolor o síntomas de ocupación/compresión intra o extrahepáticos, tanto a nivel abdominal como torácico. Cuando estas lesiones son bilobares y envuelven el hilio hepático impidiendo la resección, puede contemplarse la opción del trasplante hepático. La indicación de TH más habitual y admitida, es en caso de hemangioma que cursa con un síndrome de Kasabach-Merritt, con coagulopatía de consumo, trombocitopenia y anemia hemolítica[101].

Otros:

Existen otras lesiones benignas que sólo en pacientes muy seleccionados constituirían una indicación de TH. La indicación de TH se puede establecer en el curso de su evolución, si afecta a la vida del paciente con deterioro progresivo de la función hepática y/o complicaciones, sin que exista ninguna otra alternativa de tratamiento.

Hiperplasia nodular regenerativa:

Es una enfermedad de etiología desconocida, poco frecuente y caracterizada por la presencia de múltiples nódulos fibróticos de pequeño tamaño. Constituye la causa más frecuente de hipertensión portal no cirrótica en los países occidentales. El tratamiento puede ser médico o quirúrgico mediante cirugía de descompresión portal. El trasplante hepático ha sido realizado en contadas ocasiones (26 casos reportados en la literatura) con supervivencias del 78.3%[102]. La recurrencia de la enfermedad en el injerto está descrita.

Linfangiomatosis hepática:

Consiste en una proliferación linfática anormal que causa lesiones quísticas o cavernomatosas en hígado, bazo y pulmones. Clínicamente se manifiesta bien por la disfunción del órgano afecto, bien por sintomatología compresiva. Sólo hay descritos 4 casos de TH con resultados favorables a largoplazo[98].

Enfermedades parasitarias: hidatidosis, equinocosis alveolar y schistosomiasis:

La mayor parte de estas enfermedades parasitarias se presentan en forma de voluminosos tumores en pacientes jóvenes. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica. En caso de colangitis de repetición, presencia de abscesos hepáticos masivos o síndrome de Budd-Chiari, el TH es el tratamiento de elección. De los 47 casos realizados en Europa, la mitad de ellos sufrieron complicaciones postoperatorias sépticas graves que condicionaron los resultados a largo plazo (supervivencia del 58% a los 5 años)[103].

1.2.2.3.- Tumores hepáticos secundarios:

Tumores neuroendocrinos:

Constituyen la indicación más frecuente dentro de los tumores hepáticos secundarios (69%), aunque globalmente representa tan solo un 0.4% del total. En España a fecha de 2008, se habían realizado un total de 52 TH por metástasis de tumor neuroendocrino (TNE).

La serie multicéntrica más larga hasta el momento es la recientemente publicada en la ELTR que analiza los resultados de 213 pacientes trasplantados en Europa entre 1982 y 2009. En ella, la tasa de supervivencia global a los 3 y 5 años fue de 65 y 55% respectivamente y la supervivencia libre de enfermedad a los 3 y 5 años de 40 y 30% respectivamente[104]. Estos resultados son coincidentes con los publicados por la UNOS en 2011[105].

Se han identificado numerosos factores de riesgo de mal pronóstico del TH. En la serie del ELTR concretamente 3 factores: en primer lugar, resecciones viscerales mayores simultáneas al TH (en especial exenteraciones supramesocólicas) que conllevan una mayor morbi-mortalidad inherente al procedimiento resectivo; en segundo lugar la hepatomegalia (definida como un incremento mayor del 25% del volumen teórico hepático del paciente), como reflejo de la magnitud de la enfermedad tumoral hepática; y en último lugar, los tumores pobremente diferenciados[104].

La selección rigurosa del paciente es la clave para obtener cifras aceptables de supervivencia global y libre de enfermedad[105]. Hay que tener en cuenta que en este tipo de tumores, además del criterio oncológico de supervivencia, el trasplante hepático se considera en ocasiones como tratamiento destinado a mejorar la calidad

de vida, bien por la sintomatología carcinoide, bien por la hepatomegalia a veces invalidante que pueden presentar estos pacientes. El momento ideal del TH también es un tema controvertido, hay quienes optan por indicarlo en caso de ausencia de respuesta al tratamiento y progresión de enfermedad y quien lo hace siempre que exista respuesta al tratamiento médico y con enfermedad metastásica estable.

El TH por metástasis de tumor neuroendocrino debería ser indicado por tanto en pacientes preferentemente jóvenes, cuyo tumor primario tenga drenaje venoso vía portal, sea bien diferenciado y con índice Ki-67 inferior al 15%; que haya sido previamente resecado o que en todo caso no implique un procedimiento resectivo amplio asociado al TH, con enfermedad metastásica hepática no resecable, ya sea sintomática o no sintomática y en ausencia de enfermedad metastásica extrahepática[104].

Metástasis hepáticas de origen colorrectal:

Hasta 1994 el TH se consideraba como una opción válida, aunque muy discutible, en caso de enfermedad metastásica hepática de origen colorrectal y de hecho, se han reportado al ELTR 47 casos. Según sus resultados, la supervivencia a los 5 años apenas supera el 30%[57], no obstante, siguen publicándose series con resultados aceptables(por eso probablemente se publican) como un trabajo reciente en el que la supervivencia a los 5 años de los pacientes trasplantados era significativamente mayor que los pacientes tratados con quimioterapia (56% vs 9%)[106]. De hecho hay quien incluso propugna su utilización en pacientes muy seleccionados (enfermedad únicamente hepática, irresecable y respondedor a la quimioterapia)[89].

1.2.2.4.- Enfermedades colestáticas

Cirrosis biliar primaria (CBP):

La CBP es una enfermedad autoinmune (casi el 90% de los pacientes presentan anticuerpos antinucleares), que se caracteriza por la inflamación y destrucción progresiva de los canalículos biliares intrahepáticos. Como consecuencia de ello existe una alteración de la secreción biliar y una retención de ácidos biliares a nivel hepatocelular. En estadios iniciales, la enfermedad es poco sintomática y el tratamiento de elección es médico (budesonida en asociación con ácido ursodesoxicólico). La historia natural de la enfermedad es el desarrollo progresivo de fibrosis y finalmente cirrosis con el consecuente riesgo de desarrollo de CHC[107]. En el estadio final de cirrosis, el TH es la única opción válida de tratamiento. En Europa supone un 6% y en España un 3.4% del total de los TH.

La indicación de TH por CBP ha experimentado un descenso en los últimos años según los datos más recientes de la UNOS y ello parece estar relacionado con la optimización del tratamiento médico que logra retrasar el momento de la indicación del TH[69].

La recidiva de la enfermedad se produce en un 0-35% de los receptores a los diez años, sin que ello se refleje en las cifras de supervivencia del injerto cercanas al 75% a los 5 años[57].

Colangitis esclerosante primaria (CEP):

De etiología desconocida (autoinmune vs tóxica), la CEP se caracteriza por la fibrosis progresiva del árbol biliar tanto intra como extrahepático. En un 25% de los casos se asocia a otras enfermedades autoinmunes y hasta un 60% de los pacientes (generalmente hombres jóvenes), presentan asociada una enfermedad inflamatoria intestinal, principalmente colitis ulcerosa. Al igual que la CBP, la cirrosis constituye el estadio terminal de la enfermedad. Estos pacientes presentan un riesgo elevado de tumores malignos: no sólo CHC en el contexto de cirrosis, sino también de tumores biliares especialmente colangiocarcinomas (que suelen presentarse durante el primer año del diagnóstico de la CES), además de un riesgo elevado de tumores de colon[108]. Hasta el momento, sólo el TH ha demostrado poder modificar la historia natural de la enfermedad y está indicado en caso de colangitis de repetición y en casos seleccionados de colangiocarcinoma de pequeño tamaño. A nivel Europeo representa un 4% y en España un 1.2% del total. Al igual que en la CBP, el número de TH por esta indicación ha disminuído en los últimos años aunque el motivo no queda claro.

En el caso de la CEP la recurrencia se produce en un 20-25% de los pacientes a los 5 años, aunque la gran mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos[109]. Es controvertida la repercusión que la recidiva tiene en la supervivencia a largo plazo del injerto, que alcanza cifras cercanas al 78% a los 5 años[69], aunque sí se ha postulado una influencia de la recidiva (entre otras causas) en la alta tasa de retrasplante en comparación con la CBP[109].

La CEP es junto con la CBP una de las patologías que en EEUU se benefician con más frecuencia del THDV: 8.4% en el caso de CBP y 4% en las CEP[69].

Atresia biliar:

Es una anomalía congénita no hereditaria de etiología desconocida caracterizada por una disgenesia de los conductos biliares. Afecta a 1/15000-17000 nacidos vivos en Europa y EEUU y a 1/5000-10000 en Asia.

Hays y Kimura[110]clasificaron esta patología en tres grupos principales: tipo *I*: obliteración del colédoco con conductos intrahepáticos normales; tipo *Ila*: obliteración del conducto hepático propio a nivel del hilio hepático con dilatación quística de los conductos; tipo *Ilb*: afectación del conducto hepático propio a nivel hilar, conducto cístico y conducto hepático común; y tipo *III* (constituye la variedad más frecuente, 90%) que consiste en la atresia de la totalidad de la porta hepatis.

La intervención de Kasai o portoenterostomía constituye el tratamiento clásico de esta patología pero en el tipo III resulta insuficiente. Aún siendo efectivo y permitiendo un drenaje adecuado biliar, el 70% de los pacientes acabarán desarrollando cirrosis e hipertensión portal y el trasplante hepático constituye el único tratamiento curativo.

Una vez superado el primer año post-TH la supervivencia del paciente oscila entre el 94% y 84% según las series. Los resultados obtenidos con el THDV son muy favorables con supervivencias del 97% a los 5 y 10 años y tienden a ser superiores que en caso de splits de donante cadavérico (supervivencia a los 3 años de 70% vs 93%)[111,112].

Enfermedad de Caroli:

Se caracteriza por una dilatación de la vía biliar intrahepática. Constituye el tipo V de la clasificación de Todani para quistes de colédoco y en ocasiones se asocia a poliquistosis renal. Cuando además se asocia a fibrosis hepática, pasa a denominarse Síndrome de Caroli. El cuadro clínico típico consiste en colangitis de repetición, que a largo plazo puede complicarse con la aparición de un colangiocarcinoma en el 7-14% de los casos. El tratamiento de elección en caso de enfermedad limitada a un lóbulo es la resección. En caso de afectación difusa y asociación de fibrosis, el TH resulta una alternativa válida y debe ser realizado de forma temprana. El papel del trasplante “preventivo” antes del desarrollo tumoral es aún controvertido. Aunque los resultados a corto plazo no son buenos debido al elevado número de complicaciones infecciosas, la supervivencia del paciente a los 5 años es del 86%[113].

Cirrosis Biliar Secundaria (CBS) y Colangitis Esclerosante Secundaria (CES):

La cirrosis biliar secundaria, al igual que la colangitis esclerosante secundaria representa aquella situación en la que el estado de cirrosis es consecuencia de un proceso patológico o traumático conocido que cursa con obstrucción biliar crónica. En el caso de la cirrosis biliar secundaria, la obstrucción se localiza a nivel extrahepático.

La epidemiología de la CES es desconocida ya que existen múltiples causas y pocos estudios relevantes al respecto. En un estudio retrospectivo de la clínica Mayo (database 1992-2002), se identificaron 52 pacientes con CES y las causas en orden decreciente fueron lesión yatrogénica de vía biliar (42%), hepatolitiasis (39%) y pancreatitis y traumatismo abdominal en un 20%[114]. La colangitis esclerosante del

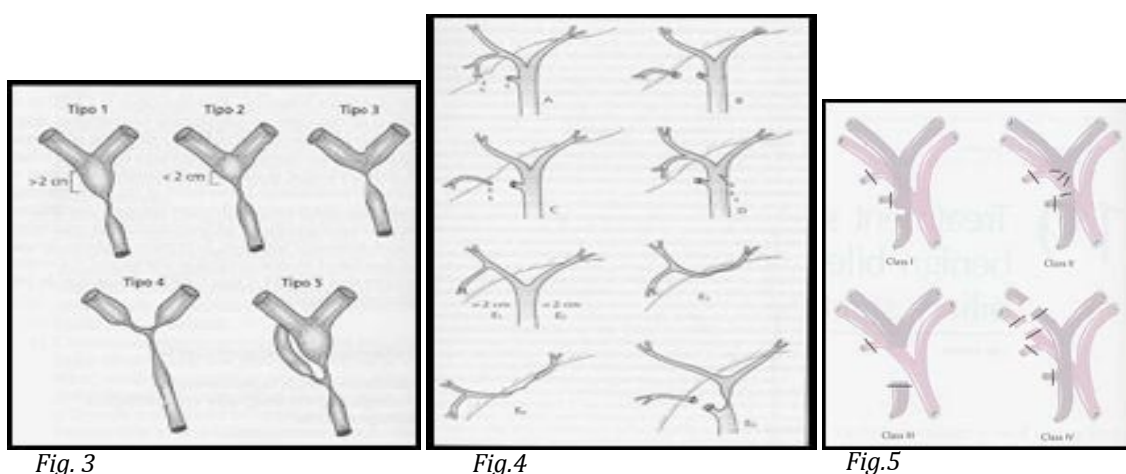
paciente crítico, la quimioterapia intraarterial y la hidatidosis hepática también son causas bien conocidas de CES.

Cirrosis biliar secundaria a estenosis yatrogénica de vía biliar:

La lesión yatrogénica de la vía biliar se puede producir en cualquier intervención que interese al compartimento supramesocólico y la colecistectomía es la causa más frecuente. El empleo de la cirugía laparoscópica ha incrementado la incidencia de lesiones de vía biliar (hasta un 2.3% vs 0.1%-0.9% en cirugía abierta). Las consecuencias pueden ser nefastas en un perfil de pacientes jóvenes cuya indicación primaria de cirugía es una patología benigna.

La clasificación de Bismuth y la de Strasberg son las más frecuentemente empleadas a la hora de tipificar este tipo de lesiones(Fig. 3 y 4).La clasificación de Stewart Ray incorpora además la lesión vascular(Fig. 5).

El retraso en el diagnóstico, la reparación primaria de la lesión en centros no especializados, la asociación de lesiones vasculares, la localización de la lesión y la reparación en un ambiente séptico, se consideran factores de riesgo de fracaso de la reparación[115].



Clasificación de la lesión yatrogénica de vía biliar según Bismuth(Fig 3), Strasberg (Fig 4) y Stewart-Ray (Fig 5).

La consecuencia de la sucesión de reparaciones fallidas es el desarrollo de colangitis de repetición que a largo plazo (una media de 11 años) pueden acabar provocando hipertensión portal y/o cirrosis biliar secundaria, por lo que existe un grupo de pacientes que acabarán necesitando un TH (1% de los pacientes trasplantados en Europa, aunque el número ha sufrido un descenso a lo largo de los años, probablemente como reflejo de un mejor tratamiento de estos pacientes). Recientemente ha sido publicada la serie española[54] con un total de 27 pacientes trasplantados (en un período de 24 años) tras una lesión yatrogénica en contexto de colecistectomía con una supervivencia pobre (68% a los 5 años), pues no hay que olvidar que la patología inicial del proceso era absolutamente benigna.

El segundo escenario de estenosis biliar yatrogénica es la que ocurre tras el TH. Se clasifican en estenosis anastomóticas y no anastomóticas. Las estenosis anastomóticas suelen presentarse durante el primer año post-TH y la fístula biliar es el principal factor de riesgo independiente. Las estenosis no-anastomóticas suelen presentarse de forma más tardía y son consecuencia de un déficit de vascularización en los extremos distales de los conductos biliares anastomosados.

Está ampliamente demostrado que la incidencia de estenosis biliares es mayor en el caso de THDV frente al TOH. El tratamiento de elección, si fracasan los procedimientos percutáneos, es la cirugía (hepático-yeyunostomía). Si no se reparan o fracasan, estas lesiones acabarán provocando un cuadro de cirrosis biliar secundaria y el retrasplante hepático será la única opción terapéutica de estos enfermos[116].

1.2.2.5.- Enfermedades metabólicas:

1.2.2.5.1.- Con afectación hepática:

Enfermedad de Wilson:

Es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva en la que existe un depósito excesivo de cobre en hígado, cerebro, córnea y riñones. Se trata de una entidad bastante rara, cuya prevalencia es de 25 casos por millón de habitantes. La presentación a nivel hepático puede ser en forma de insuficiencia hepática aguda, fulminante o crónica. En caso de cirrosis descompensada refractaria al tratamiento quelante, el TH es una opción terapéutica y obtiene resultados muy favorables con supervivencias superiores al 80% a los 5 años. En caso de sintomatología neurológica invalidante, la indicación del TH resulta más controvertida, pues el cuadro puede tardar años en revertir y no en todos los pacientes[117]. Se ha publicado algún caso de trasplante hepático heterotópico de donante vivo, con buenos resultados, con remisión incluso de las manifestaciones neurológicas[118]. Aunque se propugna esta posibilidad, las experiencias son muy escasas.

Hemocromatosis:

Consiste en un exceso de absorción de hierro a nivel intestinal con el consecuente almacenamiento del mismo en distintos órganos, principalmente en el hígado. El tratamiento de la hemocromatosis va dirigido a eliminar el exceso de hierro en el organismo y la manera más efectiva y sencilla es la sangría o flebotomía. La presencia o ausencia de cirrosis determina el pronóstico y estos pacientes tienen además un riesgo muy elevado (220 veces más que la población general) de desarrollar un CHC. Las causas de mortalidad de la enfermedad son la cirrosis descompensada, el CHC, la diabetes mellitus y la cardiomiopatía.

La indicación de TH (1% de los pacientes) se establece ante una cirrosis descompensada o la aparición de un CHC. La selección cuidadosa de los pacientes para TH es muy importante, por la alta morbi-mortalidad postoperatoria debido a las complicaciones cardíacas y complicaciones infecciosas[117].

Colestasis intrahepática familiar (CIF):

Se engloba bajo este concepto a un conjunto de enfermedades colestásicas genéticas, caracterizadas por una secreción defectuosa de ácidos biliares u otros componentes de la bilis hacia el canalículo biliar. Según la mutación genética existente, se describen 3 tipos de CIF, pero todas ellas se manifiestan clínicamente en la infancia de igual forma con ictericia, prurito y retraso del crecimiento. El tratamiento de elección es el trasplante hepático, indicado por hepatopatía terminal con hipertensión portal o prurito refractario. Está bien descrita la incidencia de CHC sobretodo en el tipo 2 y, el trasplante hepático obtiene buenos resultados aún estando fuera de criterios de Milán[119].

Síndrome de Alagille:

Es una enfermedad colestásica de herencia autosómica dominante caracterizada por la falta de canalículos biliares interlobulares, cuya evolución natural es hacia la cirrosis biliar. En casi el 90% de los casos el síndrome asocia malformaciones cardíacas, vertebrales y oculares, así como una facies característica. Estos pacientes presentan además arteriopatías que les predisponen a sufrir accidentes cerebro-vasculares. El TH es el tratamiento de elección y los pacientes deben someterse a una evaluación preoperatoria exhaustiva por la cardiopatía

subyacente. Los resultados del TH parecen peores que en caso de la atresia biliar pero aún así son satisfactorios (supervivencia al año del 87% vs 96%)[120].

Tirosinemia tipo I:

Consiste en un déficit enzimático que participa en el metabolismo de la tirosina y la fenilalanina. Al no catabolizarse, los metabolitos tóxicos causan la apoptosis de los hepatocitos y del epitelio de los túbulos renales. El cuadro clínico puede presentarse bien de forma aguda (insuficiencia hepática) durante el primer año de vida, bien de forma crónica con hepatopatía, hepatomegalia, retraso del crecimiento y alteración de la función renal además de cardiopatía y sintomatología neurológica. Es característico de esta enfermedad el desarrollo temprano de CHC.

Desde la introducción del tratamiento médico de reposición enzimática, la indicación de TH por esta patología ha disminuido drásticamente a menos de la mitad, y hoy en día sólo está indicado en caso de refractariedad al tratamiento médico, mala calidad de vida, fallo hepático fulminante y CHC (e incluso ante la sola presencia de nódulos displásicos el TH estaría también indicado, dado que la incidencia de CHC es muy alta)[119].

Déficit de α 1-antitripsina:

La α 1-antitripsina es un potente inhibidor de proteasas y su déficit expone a distintas células a la acción de este enzima. Los dos órganos afectados en esta enfermedad son el pulmón y el hígado. A nivel pulmonar la elastasa destruye las células alveolares y acaba provocando enfisema y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. A nivel hepático, la fisiopatología no queda del todo clara pero parece relacionado con el depósito en el hepatocito de la proteína mutada. El resultado es el

desarrollo de ductopenia, fibrosis e hipertensión portal. En su forma homocigota la hepatopatía se presenta ya en la infancia y en la forma heterocigota la afectación hepática es indirecta, actuando como co-factor en caso de infección por VHC, NAFLD o cirrosis criptogénica y el 10% acabará desarrollando una cirrosis en la vida adulta (40-50 años), con un riesgo muy elevado de aparición de CHC. La indicación de TH se sentará en base solamente a la enfermedad hepática (hepatopatía terminal o CHC) y no la pulmonar. Los resultados tanto en niños como en adultos son favorables[121]

Protoporfiria:

Consiste en un déficit de actividad de la ferroquelatasa, enzima implicada en la síntesis de la molécula hemo. La consecuencia es un aumento de la protoporfirina circulante que a nivel cutáneo cursará con fotosensibilidad y a nivel hepático provocará disfunción del órgano en mayor o menor medida. En un pequeño porcentaje de pacientes, el cuadro hepático se presenta en forma de fallo agudo con un curso rápidamente progresivo e irreversible, situación en la que el único tratamiento curativo es el TH.

La serie más larga de pacientes trasplantados por esta enfermedad (n=31) ha sido recientemente publicada por la ELTR. Los resultados de supervivencia son aceptables (66% a los 5 años), sin embargo la recidiva histológica de la enfermedad en el injerto es elevada (43% de los pacientes durante el primer año con una recurrencia global que llega al alcanzar el 69%), aunque el porcentaje de recidiva clínica es inferior. Presentan además una tasa más elevada de complicaciones biliares (45%) y de necesidad de ventilación prolongada por la presencia de neuropatías motoras (16%)[122].

Fibrosis quística:

Consiste en un defecto del transportador de cloro, sodio y bicarbonato a nivel de la membrana epitelial. Las manifestaciones de la enfermedad se producen a nivel sistémico, principalmente pulmonar. Gracias a los grandes avances terapéuticos que han prolongado la esperanza de vida de estos pacientes, la enfermedad a nivel hepático constituye hoy en día la segunda manifestación más frecuente, seguida de otros órganos gastrointestinales y el páncreas, lo que constituye una importante fuente de morbi-mortalidad. El estadio final de la afectación hepática es la cirrosis complicada con hipertensión portal, que ocurre en el 3-5% de los pacientes y se suele diagnosticar alrededor de los 10 años de edad.

El momento óptimo para la indicación de TH es controvertido, pero en general en adultos suele indicarse en caso de cirrosis descompensada con o sin hemorragia por varices. En niños la indicación suele ser más temprana, incluso de forma “preventiva”, basándose en la repercusión que la enfermedad hepática tiene sobre la función pulmonar y el estado nutricional. La supervivencia del trasplante no difiere a la de otras indicaciones (supervivencia a los 5 años del 64% y 85% en adultos y niños respectivamente). El trasplante combinado hepato-pulmonar obtiene resultados comparables al TH aislado[123].

1.2.2.5.2.- Con afectación extrahepática:

Polineuropatía amiloidótica familiar (PAF):

Se trata de una enfermedad de herencia autosómica dominante en la que existe una mutación en el gen de la transtirretina. La forma más común es la llamada “variante portuguesa” (mutación TTR-met 30). Esta proteína amiloide mutada se deposita en el tejido conectivo de distintos órganos y el paciente suele fallecer a los

10-15 años del diagnóstico. En el sistema nervioso periférico, se deposita a nivel endoneural causando destrucción axonal.

Dado que el 95% de esta proteína se sintetiza en el hígado, el TH es el tratamiento definitivo de esta enfermedad metabólica. Los resultados obtenidos con el TH son variables, desde una mejoría de la sintomatología neurológica y autonómica, hasta una regresión completa del depósito de amiloide a nivel visceral. Sin embargo, también se han descrito casos de desarrollo acelerado de la enfermedad, probablemente en relación con la preexistencia de un depósito amiloide que favorecería la acumulación de esta proteína en el período post-TH principalmente a nivel cardíaco. Los resultados de supervivencia son excelentes (superior al 75% a los 5 años), pero la supervivencia no es el objetivo principal del TH; en estos pacientes el objetivo es fundamentalmente el mantenimiento o al menos no-empeoramiento de su calidad de vida[124]. El interés de esta enfermedad radica además en la posibilidad de realizar un trasplante dominó, pero este aspecto será desarrollado en el capítulo correspondiente.

Alteraciones del metabolismo de la urea:

Se incluyen dentro de este término a todas aquellos déficits enzimáticos (al menos 6) cuyo resultado final es el acúmulo de amonio responsable de la neurotoxicidad que caracteriza esta enfermedad. La gravedad del cuadro clínico es variable según el tipo de déficit enzimático y va desde formas neonatales letales, hasta prácticamente la ausencia de sintomatología en algunos adultos. El tratamiento médico consiste en la restricción proteica y en la depuración de amonio mediante fármacos y hemodiálisis. El TH es curativo y resuelve el cuadro apenas 24h después de la intervención. Está indicado en caso de episodios graves recidivantes de

hiperamonemia, refractarios al tratamiento médico que pueden causar secuelas neurológicas invalidantes. Los resultados publicados son buenos en cuanto a mejora de calidad de vida, si bien es cierto que no en todos los pacientes regresan los síntomas neurológicos[125].

Síndrome de Crigler Najjar:

Se trata de una enfermedad de herencia autosómica recesiva (HAR) en la que existe un déficit de actividad de la enzima UDP-glucuronosil-transferasa a nivel hepático y de la que se han descrito dos subtipos con distintas manifestaciones clínicas. El tipo I se caracteriza por la presencia de hiperbilirrubinemia indirecta desde el nacimiento (aunque mantienen función hepática normal), kernicterus y las secuelas neurológicas que ello conlleva. En el tipo II, los niveles de bilirrubina son menores y no existe riesgo de daño neurológico. La fototerapia es el tratamiento de elección en fases iniciales y la administración de fenobarbital permitirá el descenso de los niveles de bilirrubina en el tipo II pero no así en el tipo I (lo cual además permitirá hacer el diagnóstico).

En los pacientes con Síndrome de Crigler Najjar tipo I, el trasplante alogénico de hepatocitos es factible ya que tan sólo la presencia de un 5% de hepatocitos funcionantes es suficiente para normalizar los niveles de bilirrubina plasmática. Sin embargo el efecto es transitorio y casi indefectiblemente han de someterse a TH al cabo de unos tres años, aunque el momento más adecuado para la realización del mismo es controvertido. En Europa se han realizado tan sólo 59 casos con resultados aceptables de supervivencia y mejoría de la calidad de vida de los pacientes[125,126].

Hiperoxaluria primaria:

Es una rara enfermedad de HAR que resulta en una producción exagerada de oxalato por parte del hígado. Como consecuencia se produce hiperoxaluria, nefrocalcinosis y finalmente insuficiencia renal crónica. El tratamiento definitivo consiste en el doble trasplante hepato-renal, simultáneo o secuencial. Cabe destacar que el manejo perioperatorio de estos pacientes es complejo, ya que tienen un riesgo elevado de complicaciones infecciosas y desde el punto de vista hemodinámico presentan respuesta disminuída a los inotrópicos[125].

Hipercolesterolemia familiar:

Esta enfermedad de herencia autosómica codominante, consiste en la mutación del gen de las lipoproteínas de baja densidad. La manifestación clínica es una aterosclerosis severa y la mayor parte de los pacientes mueren antes de los 20 años por infarto agudo de miocardio. El trasplante de hígado es el tratamiento de elección y debe realizarse antes de que empiece a manifestarse la sintomatología cardiovascular[125].

Síndrome hemolítico-urémico atípico:

El síndrome hemolítico-urémico (SHU) es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica en los niños. El llamado SHU típico se relaciona con la infección por *Escherichia coli* y presenta un pronóstico favorable en el 95% de los casos. El SHU atípico tiene su origen en una mutación de los genes que codifican las proteínas del complemento y su curso clínico y pronóstico son desfavorables en lo que a insuficiencia renal terminal y mortalidad se refiere. Los grandes avances en el tratamiento con la introducción del recambio plasmático y los anticuerpos

monoclonales, han cambiado drásticamente el pronóstico de la enfermedad. En aquellos pacientes no respondedores al tratamiento y que acaban desarrollando insuficiencia renal terminal, estaría indicado el trasplante renal en caso de SHU típico y el doble trasplante hepato-renal en caso de SHU atípico, pues es el hígado el responsable de la codificación de la proteína del complemento. Se han descrito también casos de TH “preventivo” antes del desarrollo de la insuficiencia renal terminal[119].

1.2.2.5.3.- Con afectación mixta hepática y extrahepática:

Acidemias orgánicas:

Se trata de errores innatos del metabolismo de los aminoácidos valina, leucina e isoleucina principalmente. La presentación típica es un neonato que días después de haber comenzado la ingesta, debuta con un cuadro de edema cerebral, encefalopatía, distonía, vómitos y letargia que suele evolucionar hacia el estado de coma y que con frecuencia se confunde con un cuadro de sepsis. Cuando se presenta en la edad adolescente, se suele asociar a retraso intelectual, síndrome de Reye, ataxia, cetoacidosis recurrente y sintomatología psiquiátrica.

La base del tratamiento es la restricción dietética y el empleo de fármacos que eliminen los metabolitos tóxicos. El TH se ha empleado para el tratamiento de 3 tipos de acidemias orgánicas: enfermedad de jarabe de arce, acidemia metilmalónica y acidemia propiónica.

1.3.- LA DISPONIBILIDAD DE DONANTES COMO FACTOR LIMITANTE DE LOS TRASPLANTES:

Como ya hemos comentado inicialmente, la optimización de los resultados del trasplante, gracias a las mejoras en la técnica quirúrgica, la inmunosupresión y el manejo de pacientes, ha llevado a un incremento significativo de la indicación del mismo, mientras que el número de donantes se ha mantenido estable. El resultado es un desequilibrio entre la oferta y la demanda y por tanto un mayor número de pacientes en lista de espera. El sistema MELD para la adjudicación órganos, que obvia el factor temporal, empeora aún más esta situación.

Debido a ello, los equipos se han visto obligados a una política mucho menos restrictiva de aceptación de órganos y es evidente el cambio que se ha producido a lo largo de los años en las características demográficas de los donantes.

Los donantes ideales de los inicios del trasplante: jóvenes, sin patología asociada, con traumatismo craneoencefálico como causa de muerte y sin esteatosis hepática, son poco frecuentes hoy en día. El escenario ha cambiado a pacientes añosos, con comorbilidades asociadas (incluidas serologías virales positivas y patología tumoral), accidente cerebrovascular como causa de muerte y un grado mayor de esteatosis hepática(*Fig 6*).

Antiguamente denominados donantes marginales, hoy el término se ha modificado a donantes de criterios expandidos ("ECD" extended criteria donor). Dentro de este concepto se engloban todas aquellas circunstancias que rodean al proceso de donación que pudieran suponer un riesgo para el receptor.

Como ya se dijo en el capítulo inicial, la cuestión no es si estos órganos son utilizables o no, su uso es absolutamente necesario para paliar la escasez de órganos.

Además de los ECD, se han desarrollado diferentes sistemas y técnicas con el fin de implementar el pool de donantes. La donación a corazón parado, el split, el trasplante dominó y el trasplante hepático de donante vivo son hoy opciones válidas y perfectas alternativas a la muerte en lista de espera del paciente.

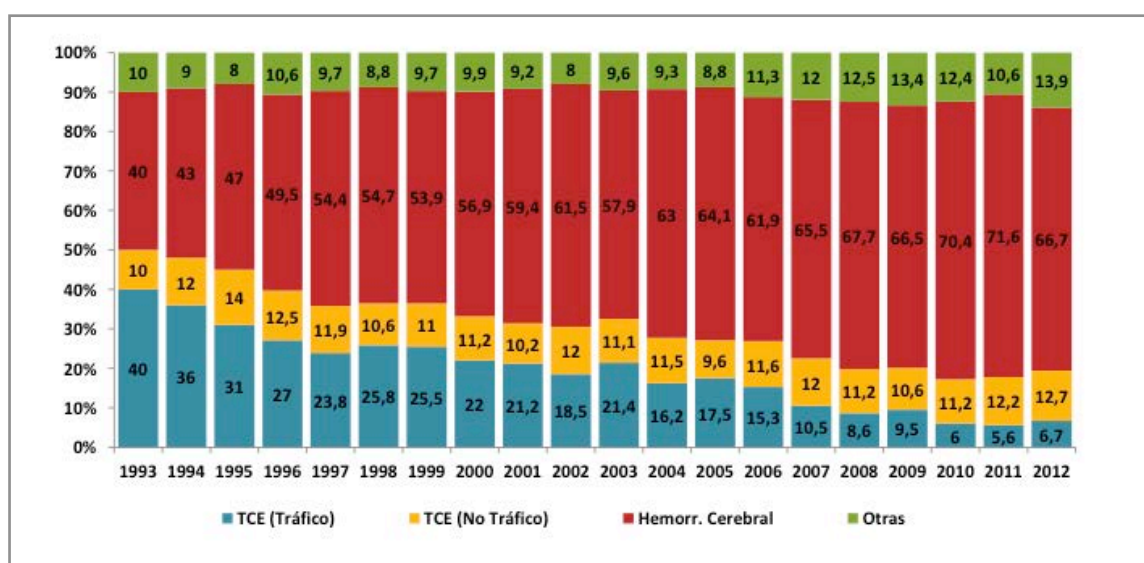


Fig 6.- Evolución de las causas de muerte de los Donantes. Modificado de Memoria Trasplante Hepático ONT 2012

1.3.1.- EXTENDED CRITERIA DONOR (ECD):

Fue en 1987 cuando se habló por primera vez del donante marginal[127] y desde entonces, han ido surgiendo numerosas definiciones de “calidad de órgano”, sin haber logrado llegar a día de hoy, a un concepto establecido y universalmente aceptado de éste tipo de órganos. Actualmente, esta denominación como “marginal” ha sido sustituida por el concepto de “criterio expandido de donantes” o “extended criteria donors” (ECD), término con el cual nos referiremos a este tipo de injertos de ahora en adelante.

Se han utilizado numerosas características para describir este pool expandido de donantes y existe además, una gran heterogeneidad en su interpretación entre las distintas localizaciones geográficas y entre los distintos centros, dependiendo del impacto que tenga la escasez de órganos en la mortalidad en lista de espera y de la posibilidad de alternativas a esta escasez (trasplante de donante vivo por ejemplo).

Fue en la conferencia de consenso de 2007 en Paris, en un intento de unificar criterios, donde se definieron los conceptos[128].

Un ECD es aquel órgano que entraña un riesgo aumentado de no-función-primaria (“PNF”: primary non function) o de disfunción primaria (“IPF”: Initial poor function) del injerto. Se entiende por PNF aquella situación que conduce a la pérdida del injerto, al retrasplante o la muerte del paciente en los primeros 14 días post-trasplante (quedan excluidas la complicación biliar, la trombosis arterial, la recurrencia de la enfermedad y el rechazo agudo). La definición de IPF es más confusa y generalmente se emplean las transaminasas como marcador de daño hepático y el tiempo de protrombina como marcador de síntesis deficitaria. Se cree que la PNF y la IPF constituyen dos formas clínicas de una sola entidad, que no indican otra cosa que la síntesis hepática está deteriorada de forma irreversible o temporal. Las causas son, presumiblemente, las mismas en ambos casos.

El concepto de ECD también incluye aquellas situaciones que, aún no directamente responsables de un fallo del injerto, constituyan un riesgo para el receptor, como son la transmisión de enfermedades del donante (infecciosas y tumorales). Quedan fuera de esta definición todas aquellas circunstancias ajenas al momento de la extracción del órgano, como las dificultades técnicas durante la extracción del injerto, complicaciones quirúrgicas durante su implante, prolongado

tiempo de isquemia, técnicas de reducción del injerto (splits y donante vivo) o recidiva de enfermedad en el receptor[128].

Llama la atención el elevado número de variables –más de 15- que han sido identificadas como factor de riesgo de la disfunción del injerto y de mortalidad del receptor. Hacen referencia a características demográficas del donante (edad, sexo, raza, peso, status ABO, esteatosis hepática), causa de muerte del donante y las circunstancias que la rodean (duración de hospitalización, insuficiencia respiratoria, inestabilidad hemodinámica o necesidad de altas dosis de drogas vasoactivas, parada cardíaca, parámetros de bioquímica sanguínea incluida la hipernatremia) y, las características técnicas del trasplante no relacionadas con el donante (tiempo de isquemia fría y caliente, grado de urgencia del trasplante, el estado del receptor y los reduced-grafts)[129, 130].

A partir de éstas variables se han elaborado múltiples índices de riesgo del donante[130,131]. El más conocido de ellos es el “Donor risk index” (DRI) [132] desarrollado por Feng et al en 2006. Se trata de una fórmula matemática, integrada por 8 características del donante, capaz de predecir la mortalidad tras el trasplante hepático. Entre las variables implicadas, se identificaron como factores de mal pronóstico los donantes de raza negra y de menor altura, de edad superior a 40 años y especialmente mayores de 60, cuya causa de muerte fuera un accidente cerebrovascular, a aquellos órganos procedentes de donantes en asistolia o de injertos reducidos (splits), con tiempo de isquemia fría más prolongado.

La ausencia en este índice de factores relacionado con el receptor, resulta en una disminución de la capacidad predictiva de mortalidad post-trasplante. Si tenemos en cuenta además, que el tiempo de isquemia no es predecible a la hora de

la aceptación del órgano y que dos de los factores que conforman el DRI hacen referencia a donantes en asistolia e injertos reducidos/splits (cuyo impacto real es escaso: 4.19% en España en 2010), el DRI parece aún menos apropiado para predecir la supervivencia post-trasplante.

A pesar de todo, el DRI permite el análisis de la utilización de órganos y sus resultados de una forma objetiva, reproducible y comparable entre las distintas series, y ello permite afirmar que el modelo de conducta en la utilización de órganos en la última década, que ha tendido a expandir el número de órganos, ha redundado de forma paralela en un aumento de la cifra media de DRI y por consiguiente, en una disminución de la calidad de los hígados trasplantados.

Sin embargo, estos scores no son universalmente utilizados, bien por su poca aplicabilidad, bien porque otros estudios han demostrado resultados aceptables con donantes catalogados como de “alto riesgo” según estos índices[133]. Esta variabilidad en los resultados puede ser explicada debido al elevado número potencial de variables que podrían llegar a afectar la calidad del injerto, y al desconocimiento de cómo interactúan entre ellas.

A pesar de las discrepancias en cuanto a la influencia de la calidad del injerto en los resultados post-trasplante, en lo que sí existe unanimidad es en la necesidad de realizar todas las maniobras posibles dirigidas a mejorar dicha calidad

Pasaremos a continuación a analizar algunos de los factores principales de los ECD.

1.3.1.1.- Donantes añosos:

En 1991 tan sólo alrededor de un 10% de los donantes eran mayores de 50 años. Edades superiores a esta cifra eran consideradas como un factor de alto riesgo de fallo del injerto y por tanto como contraindicación al trasplante[129].

A lo largo de los años, numerosos estudios han demostrado que los resultados a largo plazo obtenidos con injertos procedentes de donantes de edad superior a 50 años eran, siempre que no asociaran ningún otro factor de riesgo, equiparables a los obtenidos con donantes más jóvenes[134]. La consecuencia fue, diez años más tarde, una triplicación del número de órganos procedentes de donantes mayores de 50 años.

En España según datos de la ONT de 2011, la edad media de los donantes fue de 61 ± 15.6 años. Según el RETH(*Fig. 7*), de un total de 3073 de donantes hepáticos del período correspondiente a 2008 y 2010, el 37.4% (1149 donantes) tenían una edad comprendida entre 55 y 74 años, y el 13.1% (404 donantes) superaban los 75 años de edad.

A nivel Europeo, atendiendo a los resultados de la ELTR(*Fig. 7*), del total de trasplantes registrados entre enero de 1998 a diciembre de 2010, (cerca de los 90000), aproximadamente 16000 de ellos (18%) correspondieron a donantes de edad superior a 60 años y más de 15000 (17%) a edades comprendidas entre los 50 y los 60[41].

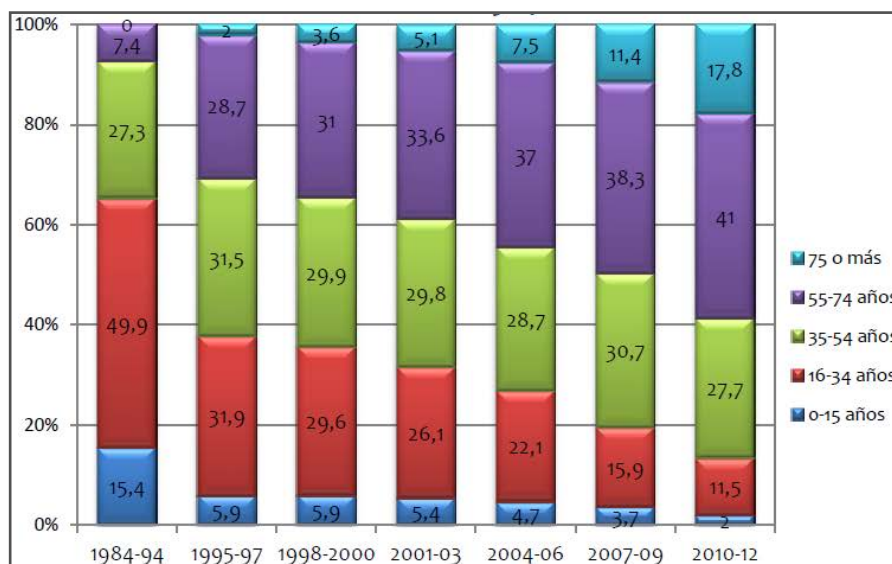


Figura 7. Evolución de la edad de los donantes hepáticos en España (período 1984-2012). Modificado de Memoria RETH 2012

Fisiopatología del envejecimiento hepático:

Comparado con otros órganos, parece que el hígado es más “inmune” al proceso fisiopatológico del envejecimiento, en especial en sujetos sanos. Las consecuencias funcionales de la edad en términos de capacidad de síntesis de proteínas, metabolismo de toxinas y secreción biliar no han sido estudiados en profundidad y los resultados no son concluyentes.

Existen datos contradictorios en lo que a la capacidad de regeneración y proliferación se refiere: hay quien afirma que está disminuída[135]y quien defiende lo contrario, alegando como argumento su amplia reserva funcional y el doble inflow que aportaría suficientes nutrientes como para sobrepasar con creces sus necesidades metabólicas[136].

Existen datos objetivos que muestran que el hígado anciano no es equiparable al joven: macroscópicamente presenta una disminución de su peso y de su volumen

(oscila según los estudios entorno al 24-37%), así como una disminución de su aporte sanguíneo y su perfusión[137]. Presenta además un engrosamiento de la cápsula y una coloración parduzca debido a la acumulación de lipofuscina[135].

Histológicamente también se han demostrado cambios en los hígados añosos: el número de hepatocitos funcionales disminuye y su tamaño tiende a aumentar[137], sufriendo además modificaciones en las organelas de las células, lo cual resulta en una disminución de la capacidad de detoxificación. Los hígados añosos se suelen asociar a un mayor grado de esteatosis[138]y de fibrosis. Presentan con frecuencia sobrecarga férrica[135], que favorece a su vez el desarrollo de fibrosis en el receptor y en especial en determinadas poblaciones de receptores como los VHC[139].

Existen numerosas teorías que tratan de explicar el envejecimiento del hígado. Dentro de las teorías fisiológicas encontramos por un lado las que atribuyen el envejecimiento a modificaciones continuadas del código genético, y por otro las que justifican la teoría mitocondrial y estrés oxidativo. Ligada a esta última, encontramos la teoría evolucionista que hace referencia al concepto de “reloj interno”: la pérdida de telómeros progresiva causada por el envejecimiento, daría lugar a la aparición de células senescentes, células viables metabólicamente activas, pero incapaces de dividirse y que presentan además una alteración de la capacidad de respuesta a determinadas agresiones, especialmente al estrés oxidativo[140].

En resumen, si el fenómeno de envejecimiento hepático existe, éste no resulta de un solo elemento responsable, sino de múltiples mecanismos sumatorios cuya consecuencia es una disminución de la capacidad regenerativa y de las funciones de síntesis.

Influencia de la edad del donante en la lesión de isquemia/ reperusión:

La repercusión que, a efectos clínicos, pudiera tener este envejecimiento celular hepático en el proceso global del trasplante, parecen focalizarse en una menor tolerancia a la lesión de preservación y una mayor susceptibilidad al daño de isquemia/reperusión de los órganos añosos.

La primera consecuencia de la isquemia que se produce durante el proceso de extracción del órgano, es la anoxia tisular que acaba resultando en la depleción de adenosín trifosfato (ATP) y retención de sodio. La traducción histológica es la aparición de edema y vacuolización celular, la disrupción endotelial y la infiltración por polimorfonucleares (PMN) que alteran la arquitectura hepática. El fenómeno de reperusión que ocurre a continuación, participa en la recuperación celular, para la que será determinante el estado energético de dicha célula. Sin embargo, al mismo tiempo la reperusión provoca a su vez daños sobreañadidos principalmente a nivel endotelial[141].

Aún se desconoce cómo la edad del donante puede limitar la capacidad del hígado para recuperarse del daño isquémico. Lo que sí se sabe es que en sujetos añosos existe una disminución de la función hepática, un aumento de las resistencias vasculares y una mayor susceptibilidad al daño endotelial derivado de la isquemia fría. Esto se traduce en una menor tolerancia a la lesión de preservación y consecuentemente que, tiempos prolongados de isquemia resulten en un aumento de susceptibilidad para la lesión de isquemia reperusión (I/R), aunque a este respecto encontramos datos contradictorios en la literatura[142, 143].

Los mecanismos postulados para explicar la mayor susceptibilidad al daño isquémico de los órganos añosos, incluyen la disfunción metabólica (pérdida de la

capacidad de producción del ATP mitocondrial), la balonización de la célula, el aumento de stress oxidativo, alteración de la expresión de proteínas de stress, disrupción de la microcirculación y la disregulación de la respuesta inflamatoria. Efectivamente en modelos animales, se ha demostrado que la edad avanzada se asocia a un mayor aumento de susceptibilidad al daño por I/R durante la fase de reperfusión; las citoquinas producidas como resultado de la activación de la cascada proinflamatoria atraen a los neutrófilos, que a su vez amplifican la respuesta inflamatoria a la isquemia. Este reclutamiento de neutrófilos parece ser mayor en número y en capacidad oxidativa en animales de más edad [144].

Este hecho convierte además al órgano añoso en un injerto más inmunogénico y que presenta una susceptibilidad aumentada al efecto potenciador que sobre su inmunogenicidad tiene la lesión de isquemia-reperfusión, resultando por tanto en una mayor susceptibilidad al rechazo tanto agudo como crónico [145].

Resultados obtenidos con los donantes añosos:

Tanto en estudios unicéntricos como en largas series de cohortes, se ha demostrado que a pesar de estos cambios, los resultados obtenidos con la utilización de órganos procedentes de donantes mayores de 50 años, siempre que no se asocien a otros factores de riesgo adicionales, son similares a los obtenidos con donantes más jóvenes, en lo que a resultados inmediatos o a corto plazo se refiere.

La incidencia PNF y IPF de los injertos añosos no parece presentar diferencias significativas respecto a donantes más jóvenes[133, 146], aunque no faltan los artículos en los que esto se cuestiona[147].

También encontramos resultados dispares en cuanto a la tasa de retrasplante se refiere[146]. En contra de aquellos grupos que declaran mayor tasa de retrasplante en caso de donantes de más edad, se alegan otros factores potencialmente responsables de dichos resultados, como son la mayor susceptibilidad de este tipo de injertos a las complicaciones biliares[148], al rechazo agudo[145] y a las complicaciones vasculares, ya que, aunque parece que la arterioesclerosis asociada a la edad no afecta de forma significativa a la vascularización hepática, no faltan los trabajos en los que se demuestra una incidencia aumentada de trombosis arterial en este tipo de injertos[132].

Las diferencias existen y parece que se hacen más evidentes al analizar la supervivencia de injerto y receptor. La UNOS publicó en 2006 los resultados correspondientes a más de 68000 TOH realizados en un periodo de diez años: la edad avanzada del donante, entre otros factores, se asoció a una disminución de supervivencia del injerto[149]. En el año 2000, los resultados de la ELTR con más de 22000 TH, demostraron que la edad avanzada del donante constituye un factor de riesgo de mortalidad[150]. Estos resultados fueron confirmados 6 años después (con un total de 34664 pacientes) al evidenciar una disminución de supervivencia a los 3 y 12 meses[151] (*Fig.8*).

A más largo plazo, numerosos trabajos hallan una disminución significativa de la supervivencia a 5 años del paciente que oscila según las series entre 46 y 58%[23, 133, 146]. Frente a estos resultados, numerosos autores han demostrado que tanto la función hepática como la supervivencia del injerto y del receptor en casos de donantes añosos (mayores de 60, 70 e incluso 80 años), no difiere de los obtenidos con donantes jóvenes[148].

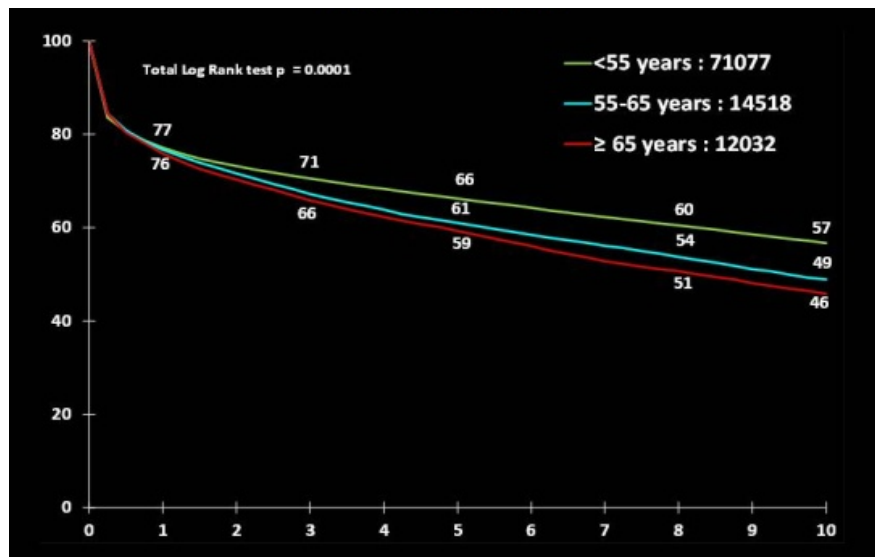


Figura 8. Supervivencia del injerto según la edad del donante en Europa (Período 1988-2012).

Modificado de ELTR 2013

En la publicación del ELTR del año 2000 a la que hacíamos referencia previamente, los autores concluían que dada la escasez de órganos, los donantes mayores de 55 años no deberían ser considerados como contraindicación al trasplante. Y es más, basados en el pequeño incremento del risk ratio que supone la edad avanzada, animaban al empleo de estos órganos ya que se pueden obtener buenos resultados siempre que sean seleccionados cuidadosamente y que el tiempo de isquemia se reduzca al mínimo [150].

Es clave evitar, en la medida de lo posible, la asociación de la edad avanzada del donante con otros factores de riesgo añadidos, como es el tiempo de isquemia prolongada, ya que ello conlleva un aumento significativo de la incidencia de fallo primario (IPN y PIF) cuando el tiempo de isquemia fría supera las 8 horas [147].

Influencia de la edad del donante en receptores VHC +:

Mención especial requiere la relación existen entre la edad del donante y los receptores VHC. Dado que la principal indicación de TOH en España es la hepatopatía crónica por VHC, este hecho adquiere una particular relevancia. Se sabe que la reinfección de los injertos es universal sin embargo la progresión a cirrosis es variable afectando entre en 15 y un 30% de los pacientes a los 5 años[62].

Ha quedado sobradamente demostrado en la literatura la influencia que la edad del donante ejerce sobre los receptores VHC+: la edad avanzada es un factor de riesgo para la recidiva del VHC y además se asocia a una recurrencia más grave, a una disminución de la supervivencia libre de recidiva y, por ende a una disminución de la supervivencia de injerto y receptor[59, 152](Fig. 9).

En conclusión, los injertos añosos deben ser empleados siempre y cuando se eviten factores de riesgo concomitantes. Se debe evitar la esteatosis y el tiempo de isquemia fría ha de minimizarse. De igual forma, los receptores han de ser cuidadosamente seleccionados y evitar el empleo de órganos añosos en receptores VHC+.

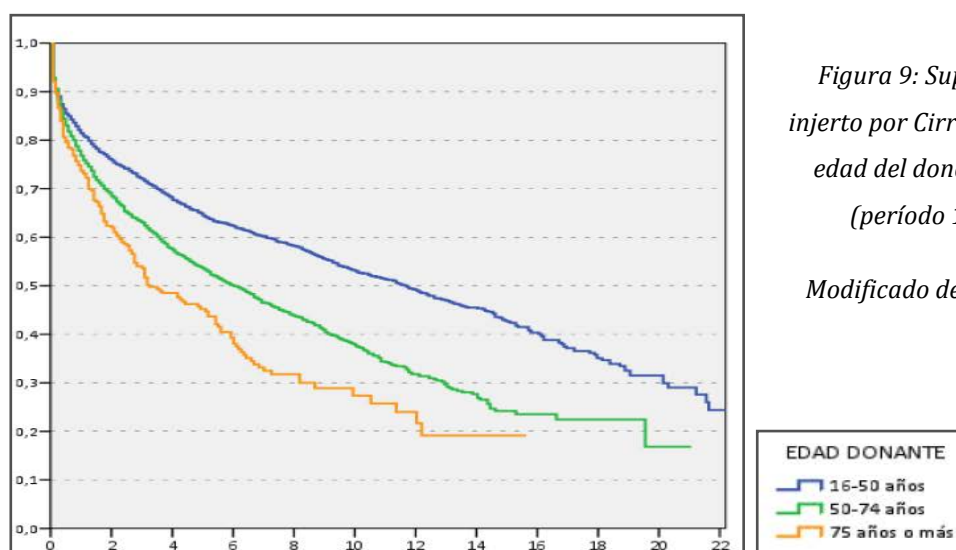


Figura 9: Supervivencia del injerto por Cirrosis VHC según la edad del donante en España (período 1984-2012).

Modificado de Memoria RETH

1.3.1.2.- Injertos esteatósicos:

Ya en 1989 Todo et al[153], evocaron la influencia que podría tener la presencia de esteatosis en el injerto en los resultados a largo plazo de injerto y receptor. Desde entonces, numerosos estudios han demostrado la relación existente entre el grado de esteatosis y el resultado del trasplante en términos de fallo primario del injerto y mortalidad postrasplante[154, 155]. Aunque se trata de estudios individuales y quizás poco comparables por las diferencias en los métodos de estimación de esteatosis y las discrepancias en la definición de fallo primario del injerto, ofrecen una visión crítica argumentada sobre el uso de este tipo de órganos, demostrando que la esteatosis hepática es el factor independiente más determinante de la función del órgano trasplantado.

Fisiopatología y clasificación de la esteatosis hepática:

Histológicamente, existen dos tipos de patrones de esteatosis de acuerdo a la cantidad y a la disposición de la infiltración grasa en el tejido hepático: macro y microvesicular.

La esteatosis microvesicular que con gran frecuencia se presenta asociada a la forma macrovesicular, se caracteriza por la presencia de pequeñas vesículas lipídicas localizadas en el citoplasma de los hepatocitos, que no desplazan el núcleo, y está generalmente relacionada con enfermedades metabólicas o hepatotoxinas.

La esteatosis macrovesicular por su parte, se define por la presencia de una voluminosa vacuola grasa dentro del hepatocito, que logra desplazar el núcleo a la periferia de la célula. Este acúmulo de grasa en el citoplasma del hepatocito, conlleva

un aumento de su volumen que puede causar una obstrucción parcial o total del espacio sinusoidal.

Numerosas patologías como la diabetes mellitus, la obesidad o el abuso de alcohol, han sido involucradas en la fisiopatología de la esteatosis, cuyo resultado final es un acúmulo exagerado de triglicéridos en el hígado y por tanto un exceso de ácidos grasos, provenientes ya sea de la síntesis de novo o bien del tejido graso del paciente.

La clasificación actual de la esteatosis macrovesicular en leve, moderada o grave, se basa en numerosos estudios realizados durante los años noventa, y hacen referencia a la presencia de <30%, 30-60% o más de un 60% respectivamente de hepatocitos que muestren infiltración grasa.

Mientras que la prevalencia actual de esteatosis hepática en la población general no está bien evaluada, en los donantes cadavéricos se estima en hasta un 30% de los órganos trasplantados[138]. Dado que se trata de la manifestación a nivel hepático del síndrome metabólico asociado a la obesidad, y a la creciente importancia de este problema en la población occidental, se prevé un aumento de la prevalencia de la misma, y por tanto un aumento entre los potenciales donantes tanto cadavéricos como vivos.

Aunque se sabe que el grado de esteatosis del injerto disminuye a las pocas semanas de su implantación en el receptor[156], se trata de órganos más sensibles a la lesión de I/R y por tanto el resultado final, es una alteración de la capacidad regenerativa hepática y de su recuperación funcional precoz que se traduce clínicamente en una probabilidad más alta de fallo primario del injerto[138].

Resultados obtenidos con los donantes esteatósicos:

La macroesteatosis leve, aunque se asocia a un aumento de AST postoperatoria, no parece influir ni en la supervivencia del injerto ni del paciente. Podríamos decir que es equivalente al trasplante de un órgano no esteatósico, siempre y cuando no se asocien otros factores de riesgo tanto del donante como del receptor [157]. Por todo ello, hoy en día, la utilización de órganos que presenten esteatosis leve es una práctica habitual en la mayoría de los centros.

En el otro extremo, la tendencia actual, prácticamente universal, es a descartar automáticamente hígados con macroesteatosis grave (>60%), pues resultan en un fallo primario del injerto hasta en un 80% de los casos según algunos estudios[158]. La única justificación para su uso, sería como puente en caso de emergencia vital, siempre a la espera de un órgano de mejor calidad, y bajo estrictas condiciones de conservación (soluciones de preservación específicas y tiempo muy corto de isquemia fría).

La controversia surge en aquellos órganos con esteatosis macrovesicular moderada (30-60%). Hoy en día se consideran ECD porque están asociados a peores resultados, habiéndose demostrado un incremento de fallo primario del injerto (14% vs. 3%)[155]. No obstante, la gran diferencia en el trasplante de estos órganos moderadamente esteatósicos, se encuentra en la incidencia de IPF que puede llegar a alcanzar el 35%[155, 156]. El impacto que esta disfunción primaria del injerto pudiera tener en los resultados a largo plazo del trasplante, queda aún por aclarar, aunque parece que influye en la supervivencia tanto del injerto como del receptor[159]. Estos órganos son por tanto trasplantables siempre que no se asocien a determinados

factores como son un prolongado tiempo de isquemia, edad avanzada del donante y MELD elevado del receptor [160].

Existen pocos datos en la literatura referentes a la esteatosis microvesicular. Parece tener una menor influencia que la forma macrovesicular en la lesión de isquemia-reperfusión y en el fallo primario del injerto[156], aunque se han publicado estudios en los que las cifras de fallo primario superaban el 60%[161].

Estudios más recientes, sólo han encontrado una asociación significativa entre la presencia de microesteatosis grave y IPF. Ni la microesteatosis leve o moderada (incluso por encima de 50%) ni la macroesteatosis leve parecen estar relacionadas, aunque no faltan las publicaciones en que esta afirmación queda cuestionada. McCormack et al[156]publicaron en 2007 los resultados obtenidos con el trasplante de 22 hígados con esteatosis grave (media de 90% de microesteatosis y presencia de macro en dos de ellos) vs. órganos no esteatósicos. Las cifras de supervivencia a los 3 años resultaban ser equiparables: 83% vs. 84%. No obstante, la tasa de IPF fue superior en los receptores de estos injertos esteatósicos (10 vs. 30%), así como la incidencia de complicaciones mayores e insuficiencia renal precisando de hemofiltración.

1.3.1.3.- Donantes con serologías positivas:

Donantes anti HBc +:

Una de las estrategias utilizadas actualmente con el fin de aumentar el número de injertos disponibles para trasplante, es el empleo de donantes con anticuerpos contra el antígeno core (Ag-c) del virus de la hepatitis B, pero con antígeno de superficie (Ag-s) negativo, que por otra parte cuentan con un hígado funcionalmente normal. Son los donantes anti-HBc+.

Esta población es frecuente en regiones donde la infección por el VHB es endémica, a saber área Mediterránea y Asia y su prevalencia es muy variable; desde un 3% en países desarrollados, hasta un 50% en países en vías de desarrollo. En España constituye en torno al 10% del total de donantes(Fig.10).

El principal problema derivado de estos donantes es que algunos pueden tener una infección activa oculta, es decir, persistencia de DNA del VHB circulante en sangre o en el hígado en ausencia de manifestación serológica de la misma (Ag-s negativo con o sin Ac-s).

Son estos casos, los responsables principales de la aparición de la infección de novo por el VHB en el receptor en el contexto de una inmunosupresión prolongada. No existe actualmente consenso en cuanto al tratamiento profiláctico de la infección por el VHB en el receptor.

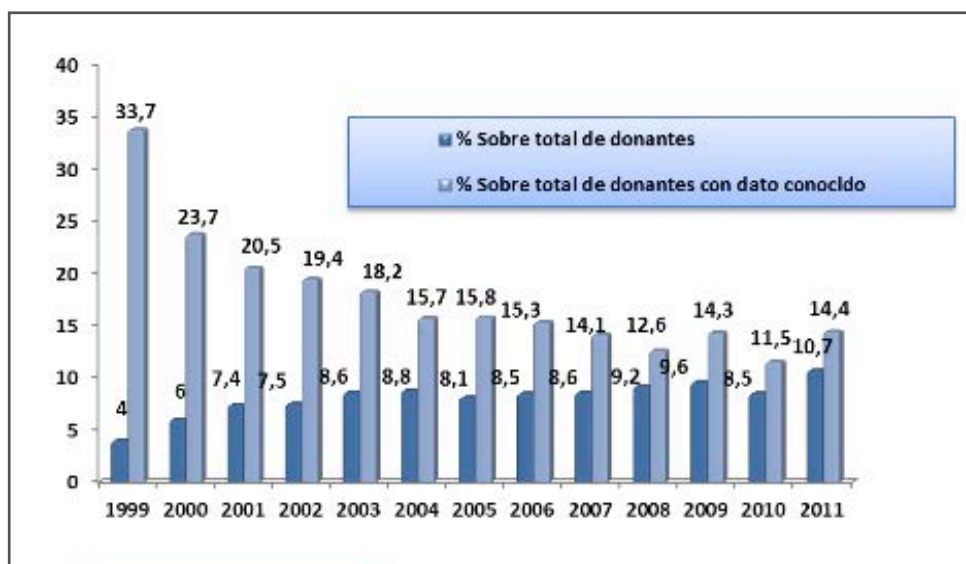


Figura10: Prevalencia de positividad para Anti-HBc en donante de órganos en España (período 1999-2011). Modificado Memoria RETH 2011

La recomendación actual es el implante de este tipo de injertos en receptores afectados de infección por VHB, ya que de todas formas, necesitarán profilaxis antiVHB de por vida[161].

El empleo de los injertos anti-HBc+ en pacientes Ag-s positivo resulta en una tasa de infección de novo estimada en el 10,5%, que además se produce de forma más temprana y más agresiva. Sin embargo, ello no parece repercutir en la supervivencia del injerto y el receptor.

La mayor dificultad reside en el manejo de receptores con Ag-s negativo que reciben órganos anti-HBc+, en los que la infección de novo se produce en una media de casi 19% de los pacientes, aunque el riesgo depende significativamente del tipo de profilaxis empleada.

Journal of Hepatology publicó en 2010[161] una revisión sistemática al respecto y en la *figura 11* queda reflejada su propuesta de algoritmo de manejo de los receptores según su status serológico.

A pesar de que la recomendación actual es la administración sistemática de la vacuna en todos aquellos pacientes VHB naïve (AntiHB-c negativos y AntiHB-s negativos) candidatos a trasplante, la vacunación antiVHB preTH en monoterapia no es eficaz, pues la incidencia de infección de novo se produce en hasta casi un 10% de los pacientes correctamente vacunados.

La vacunación antiVHB postTH como único tratamiento tampoco ha resultado ser efectiva en la profilaxis de la infección de novo. En caso de no recibir profilaxis postTH, la infección de novo se produce en casi el 48% de los pacientes VHB naïve y en caso de infección VHB pasada (AntiHB-c positivo y/o AntiHB-s positivo) disminuye a un 15%.

La lamivudina en monoterapia parece ser la estrategia post-TH más eficaz con una incidencia de infección de novo en 2.6% de los receptores (4% en pacientes con infección pasada, 3.4% en pacientes naïve, y 0% en los que recibieron vacunación

antiVHB preTH). Ni la inmunoglobulina antiVHB ni la combinación de ésta con lamivudina han demostrado ser superiores. Si se desarrolla la infección de novo, el tratamiento es obligado y lamivudina, tenofovir y entecavir parecen ser los fármacos de elección[161].

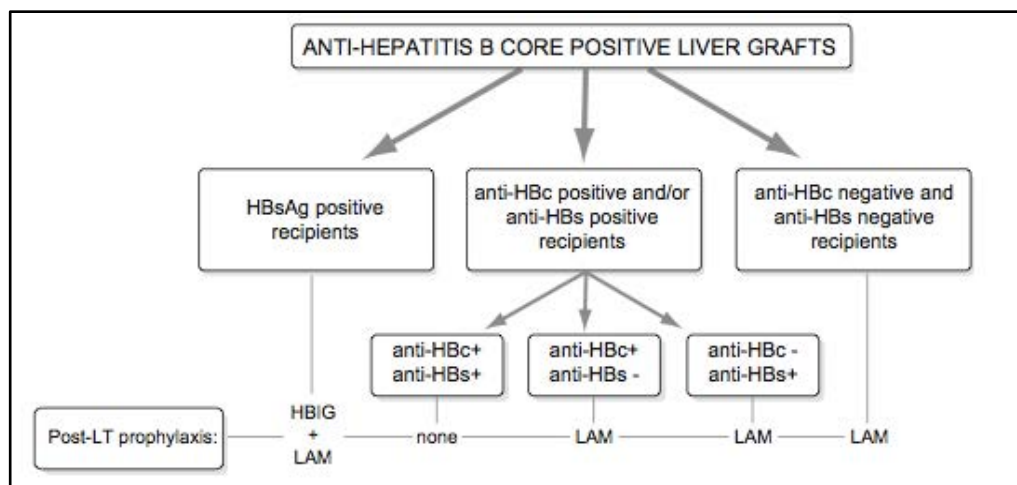


Figura 11: Algoritmo terapéutico en receptores de injertos hepáticos de donantes Anti HBc positivos.

Modificado de Cholongitas et al. J Hepatol 2010

No queda claro aún en la literatura médica, si la supervivencia de los receptores de órganos anti-HBc+ resulta inferior a la de los injertos anti-HBc- [162], que está estimada a los 3 años entre 66-100% en pacientes naïve y entre 89-100% en pacientes con infección VHB pasada[161].

Donantes anti-VHC+:

Los mismos argumentos empleados para justificar el uso de donantes AntiVHBc positivos, pueden ser utilizados para el empleo de donantes con serología positiva para el VHC. El empleo de donantes VHC+, recomendado para receptores VHC+, se encuentra en aumento. Tanto, que en EEUU la cifra actual de donantes antiVHC+, aunque escasa (3%), dobla la cifra de hace una década. En España su empleo es inferior y ronda el 2% de los donantes(Fig. 12).

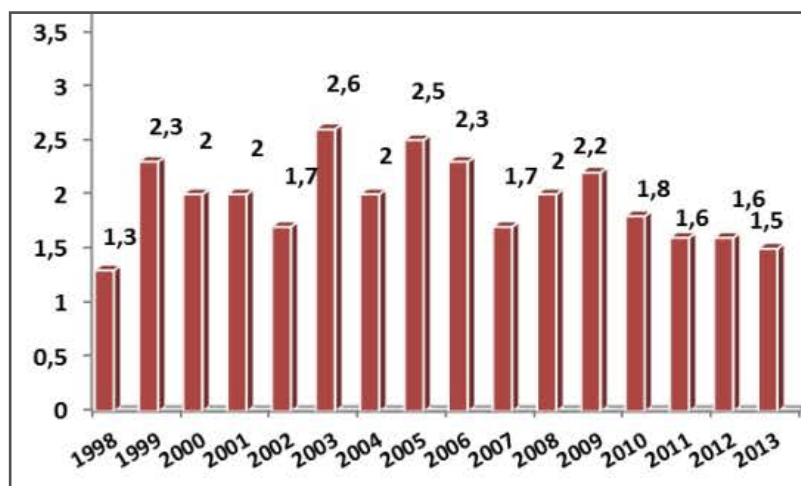


Figura 12: Prevalencia de positividad para Anti-VHC en donante de órganos en España (período 1998-2013). Modificado Memoria RETH 2013

Un reciente estudio caso-control de los pacientes incluidos en la base de datos de la UNOS, ha confirmado una clara repercusión del empleo de donantes VHC+ frente a los VHC- en la supervivencia global tanto de injerto como de receptor (8.1 vs. 10.6 años y 10.2 vs. 12.3 años respectivamente)[163]; no obstante los resultados son discordantes con publicaciones anteriores [164]. Estas diferencias en la supervivencia podrían ser explicables en primer lugar por un período de seguimiento más largo de los pacientes y, en segundo lugar, por los avances que se han realizado en materia de inmunosupresión (incluido el tratamiento menos agresivo de los episodios de rechazo), tratamiento antiviral post-TH (momento de inicio y duración del mismo) y manejo de factores determinantes en la reinfección por el VHC como la infección por citomegalovirus (CMV).

Los datos publicados a nivel Europeo, también muestran diferencias en la supervivencia actuarial del receptor en caso de donante VHC+ y VHC- (83.6 y 61.7% vs 95.1 y 68.2% al año y a los 5 años respectivamente)[165] y estas diferencias serían justificables por las distintas características de los donantes incluidos en el estudio (RNA viral negativo en más del 40% y fibrosis estadio I en el 50% de ellos).

En lo que sí existe consenso en la literatura es en la recidiva viral más temprana y más grave en caso de donantes VHC+, además, el impacto parece ser mayor en caso de donantes mayores de 45 años[165].

1.3.1.4.- Donantes con enfermedades tumorales:

El empleo de injertos procedentes de donantes con antecedentes tumorales es otra de las políticas adoptadas con el fin de ampliar el pool de órganos. Según datos de la UNOS, en el período comprendido entre 2000 y 2005, 2508 órganos procedentes de 1069 donantes con antecedentes tumorales (2.2% del total de donantes cadavéricos) fueron trasplantados en EEUU, entre ellos casi 900 hígados[166].

La transmisión de enfermedades tumorales del donante al receptor es una situación poco frecuente con una incidencia estimada en el 0.012% según la UNOS[166]. Sin embargo, es esperable que el uso creciente de órganos procedentes de donantes añosos (especialmente en mayores de 80 años), traerá como consecuencia un aumento de dicha cifra. Ante la aparición de patología tumoral en el receptor, el tratamiento inmunosupresor ha de ser minimizado y el paciente debe ser propuesto para retrasplante. En el caso del trasplante renal, la actitud recomendada es la extirpación del injerto y la entrada en programa de hemodiálisis hasta la llegada de un nuevo órgano.

En la *figura 13*, extraída del trabajo publicado por Buell et al[167], quedan representados los tumores asociados a mayor riesgo de transmisión de enfermedad y por tanto de mortalidad en el receptor.

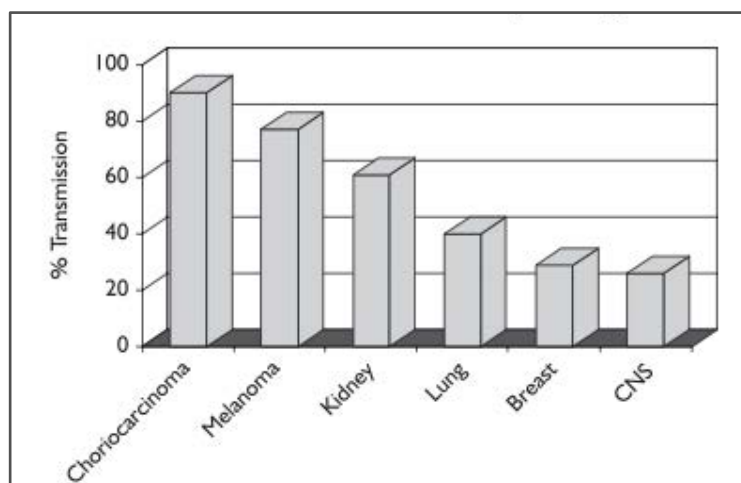


Figura 13: Tasa de transmisión de enfermedad tumoral del donante según histología. Modificado de Buell et al. Ann Transpl 2004

Tumores de alto riesgo: Contraindicaciones absolutas:

Existen una serie de tumores en los que la donación se contraindica formalmente pues el riesgo de transmisión es excesivo. Es el caso del coriocarcinoma (riesgo transmisión 93% y tasa de mortalidad de 64%), melanoma maligno (riesgo transmisión 74% y tasa de mortalidad de 58%), y neoplasias pulmonares (riesgo transmisión 43% y tasa de mortalidad 32%)[167]. Los tumores cerebrales de alto grado como el meduloblastoma o el glioblastoma multiforme, también constituyen una contraindicación absoluta para la donación.

Tumores de riesgo intermedio:

Se consideran dentro de esta categoría los tumores de mama, colon y el carcinoma renal de células claras, pues aunque su transmisión se asocia a una alta mortalidad, ésta depende del estadio tumoral y el intervalo desde el diagnóstico.

En el caso de neoplasias de colon, el estadio T1 se asocia a bajo riesgo, mientras que en los T2 o T3, los donantes han de haber superado un intervalo libre de enfermedad de al menos 7 años. En el cáncer de mama, los carcinomas invasivos

se asocian a una tasa de transmisión del 29% y, por tanto, la donación queda restringida a aquellos casos de lesión invasivas tras un largo intervalo libre de enfermedad o aquellos carcinomas in situ (ductal o lobulillar). El carcinoma renal de células claras, se asocia a transmisión principalmente en el órgano trasplantado (tasa de 61%), pero en caso de tumores de alto grado la transmisión puede ser letal[167].

Tumores de bajo riesgo:

Los tumores cutáneos no-melanómicos son los tumores más frecuentes en los donantes y el riesgo de transmisión es prácticamente nulo. También se consideran tumores de bajo riesgo las neoplasias cerebrales de bajo grado.

Particularidades de los tumores del sistema nervioso central (SNC):

Los tumores del SNC son los segundos en frecuencia encontrados en los donantes. A la hora de su evaluación es importante tener en cuenta las siguientes consideraciones:

a) Grado histológico: mientras que los grados I/II se consideran de bajo riesgo, los grados III/IV como el glioblastoma multiforme, el meduloblastoma o el astrocitoma maligno, se consideran de muy alto riesgo y deberían contraindicar la donación.

b) Antecedentes de tratamiento quirúrgico, de derivación ventriculo-peritoneal o radioterápico y en general cualquier maniobra terapéutica que destruya la barrera hematoencefálica entraña mayor riesgo de transmisión al receptor.

Hay que tener en cuenta además, que ante cualquier donante con antecedentes neoplásicos, cuya causa de muerte sea una hemorragia cerebral de origen no filiado, es obligado descartar la presencia de lesión tumoral cerebral, pues éstas son responsables del cuadro hasta en el 62% de los casos.

1.3.2.- DONANTES NO CONVENCIONALES:

1.3.2.1.- Donantes en asistolia:

El concepto de donantes en asistolia o NHBD (non-heart-beating donor) o DCD (donation after cardiac death) no es nuevo, fue descrito por primera vez en 1933 y a raíz de una publicación en 1955, pasaron a conformar la fuente principal de órganos para el trasplante renal .

El establecimiento posterior de la definición legal de “muerte encefálica” y de “coma irreversible”, permitió la utilización de los DBD (donation after brain death) e hizo que éstos superaran progresivamente al número de DCD.

En los años 90, el interés acerca de los DCD volvió a crecer y en 1995 se celebró la primera conferencia internacional de DCD en Maastricht[168] que da nombre a la bien conocida clasificación de DCD y que analizaremos más adelante en este capítulo.

En 1997, el Institute of Medicine estableció que la extracción de órganos a partir de DCD era éticamente aceptable y médicamente efectivo. Desde entonces su utilización se ha implementado y según la UNOS, constituye actualmente un 10% de todos los trasplantes realizados[169], llegando a alcanzar un 20% en algunos países europeos como Holanda.

En España su uso aún no está muy extendido y, según datos de la ONT, en 2013 se realizaron un total de 29 trasplantes procedentes de donantes en asistolia, lo que constituye un 2.8% del total[68].

La Clasificación de Maastricht[168] a la que hacíamos mención previamente, dividió los DCD en:

- Donantes no-controlados (uncontrolled DCD):
 - TipoI: pacientes fallecidos a su llegada al hospital
 - TipoII: pacientes en los que las maniobras de resucitación extrahospitalaria han fracasado.
- Donantes controlados (controlled DCD):
 - TipoIII: Pacientes a la espera de parada cardíaca esperada tras desconexión ventilatoria en una UCI.
 - TipoIV: Pacientes que presentan parada cardíaca en contexto de muerte cerebral.

Ambos grupos de DCD presentan diferencias a nivel legal, ético y práctico clínico. También los resultados obtenidos del trasplante de dichos órganos es diferente, es por ello que pasaremos a analizarlos de forma individualizada.

Controlled DCD:

La donación en los controlled DCD ocurre en el ámbito de una UCI hospitalaria. Suele tratarse de donantes de más edad, con múltiples comorbilidades, en situación de daño cerebral incompatible con la vida y evolución rápida al cese definitivo de sus funciones cardiopulmonares. Su situación hemodinámica suele ser más estable y las funciones hepática y renal se encuentran prácticamente normales.

La muerte del paciente se produce o bien en la UCI o bien en quirófano, tras cese del tratamiento y extubación del paciente. El tiempo de isquemia caliente logra de esta forma estar controlado y minimizar además el tiempo de isquemia fría. Este tipo de donantes permite un mayor margen de tiempo tanto para el estudio de comorbilidades del paciente, como para la preparación del ámbito familiar ante la donación.

Uncontrolled DCD:

Suele tratarse de pacientes jóvenes y sanos, sin comorbilidades, que sufren una muerte súbita fuera del ámbito hospitalario o bien tras fracaso de las maniobras de resucitación en la urgencia del hospital. Es evidente la problemática, legal, ética y familiar que éste tipo de donación puede generar, sin embargo según algunos grupos se ha logrado duplicar el número de donantes a partir de los uncontrolled DCD.

El principal problema asociado a los DCD viene derivado de la lesión de isquemia caliente “extra” que se produce entre el momento de la parada cardíaca (hecho que no existe en el caso de los DBD) y la perfusión de los órganos. La isquemia activa el metabolismo anaerobio celular y por tanto la acidosis láctica. Ello provoca múltiples cambios a nivel molecular en la célula que acaban resumiéndose en balonización celular y muerte. En la práctica clínica se traduce como una mayor susceptibilidad a la lesión de isquemia-reperfusión que puede ser potencialmente lesiva para el receptor. Estudios animales han demostrado que los hepatocitos son capaces de tolerar períodos de isquemia de hasta 30 minutos; tras ese tiempo, la incidencia de PNF aumenta de forma significativa[169].

Otro hecho a tener en cuenta es la formación de coágulos post-mortem en la microcirculación hepática, que influirán de forma negativa durante el período de perfusión en el donante y de reperfusión en el receptor. Durante este último, la liberación de radicales libres en el receptor será responsable del llamado síndrome de isquemia/reperfusión, con importante repercusión en la estabilidad hemodinámica del paciente así como en su función cardio-respiratoria y renal.

Existen maniobras destinadas a mejorar la calidad del injerto y optimizar su funcionalidad, como son el uso de líquidos de preservación de baja viscosidad,

administrados a una determinada presión, la administración de anticoagulantes y/o fibrinolíticos y de agentes vasodilatadores al donante previamente a la perfusión para evitar la microtrombosis[170]. El empleo de máquinas de perfusión normotérmica extracorpórea (NECMO), destinadas a minimizar el período de isquemia caliente constituyen actualmente uno de los métodos más eficaces de preservación de órganos abdominales[171].

Resultados obtenidos con los Donantes en Asistolia:

Las primeras series de controlled DCD, mostraban resultados con una menor supervivencia tanto de injerto como de receptor, principalmente en relación a un aumento de incidencia de PNFy de complicaciones vasculares[172]. Sin embargo, las series más actuales reportan resultados aceptables en términos de PNF, complicación biliar y vascular, con supervivencias al año del injerto de 50-90% y del receptor de 70-90% [129, 173].

Los resultados de supervivencia extraídos de la literatura más reciente, que en su mayoría hacen referencia a los controlled DCD, informan sobre cifras de supervivencia del receptor y del injerto al año de 79-92% y 69-86%; a los 3 años de 71-90% y 65-78% y a los 5 años de 68-90% y 56-71% respectivamente [172, 174].

Estos datos obtenidos con los controlled DCD resultan prácticamente comparables a los obtenidos con los DBD o los THDV, a pesar de existir una tendencia a peores resultados en los DCD[175], que se hace más evidente en el primer año post-trasplante (aunque también existen a largo plazo). Existe un riesgo incrementado de PNF (incidencia del 15% que constituye de 4 a 5 veces el riesgo de PNF de un DBD), de IPF y de disfunción tardía del injerto[172].

En 2011 Jay et al [174] publicaron los resultados de la SRTR (Scientific Registry of Transplant Recipients) acerca de la utilización de 1113 controlled DCD vs 42254 DBD. En dicho estudio, los DCD presentaban en comparación con los DBD: peor supervivencia de injerto y receptor, mayor tasa de retrasplante, y peor supervivencia asociada al retrasplante. Sin embargo, concluían los autores, ese riesgo aumentado que supone un órgano DCD, es totalmente equiparable al riesgo que suponen otro tipo de órganos ECD ampliamente aceptados hoy en día y en todo caso, menor al riesgo que supone la mortalidad en lista de espera de trasplante.

Se ha documentado con este tipo de injertos una mayor incidencia de estenosis arterial[176] y de trombosis arterial, probablemente en relación con éstasis sanguínea y el daño endotelial que se produce durante el período de isquemia caliente [177]. A nivel de la microcirculación biliar, esto se traduce en una lesión de colangiopatía isquémica, responsable del aumento, bien documentado, del riesgo de complicaciones biliares. Estas se manifiestan en forma de estenosis anastomóticas, estenosis no anastomóticas, biliomas y abscesos hepáticos. La incidencia global de complicaciones biliares oscila entre el 25 y el 60%, comparado con 10-30% en DBD y parece que el riesgo está más aumentado en los uncontrolled DCD[176, 178].

El aumento de PNF y de colangiopatía isquémica, se traduce en un mayor número de retrasplantes [172, 174, 178] en comparación con los DBD y es en estos casos de pacientes retrasplantados, donde las diferencias de supervivencia se hacen más evidentes.

Aplicabilidad de los NHBD para la expansión del pool de donantes:

Los resultados obtenidos con los controlled DCD se aproximan a los obtenidos con los DBD siempre que el donante tenga una edad inferior a 50 años, el período de

isquemia caliente no sobrepase los 30 minutos y que se minimice el tiempo de isquemia fría, con un máximo aceptable de 8-10 horas[174]. Bajo estas condiciones, el pool de donantes podría aumentarse en un 20%[179].

La selección del receptor es igualmente importante: hay que evitar las hepatectomías complejas y de larga duración, y así disminuir el tiempo de isquemia, por lo que se ha sugerido evitar receptores con hipertensión portal grave[179]. Contrariamente a lo que sucede con otros ECD, hay datos que sugieren que los DCD no parecen empeorar los resultados en caso de receptores VHC+[180], aunque en la literatura encontramos resultados contradictorios al respecto[181].

1.3.2.2.- Donante/Trasplante Dominó

El trasplante dominó consiste en la utilización de hígados afectos de determinadas enfermedades metabólicas, pero por lo demás estructural y funcionalmente normales para su implante en receptores seleccionados.

Se trata además de donantes óptimos, jóvenes, hemodinamicamente estables y generalmente asociados a tiempos de isquemia más cortos. Constituye una fuente adicional de órganos aunque a pequeña escala: en España supone tan sólo un 0.6% del total de donantes.

En sus inicios el donante dominó se empleaba exclusivamente en receptores afectos de patología tumoral. Hoy en día, el perfil del candidato es un paciente mayor, con una esperanza de vida menor al tiempo necesario para desarrollar la enfermedad metabólica y que por sus características le correspondería un largo tiempo de espera en lista.

La principal fuente de órganos dominó es la polineuropatía amiloidótica familiar (PAF), pero existen otras metabolopatías que han formado o forman parte del pool de donantes dominó.

1.3.2.2.1.- Polineuropatía amiloidótica familiar:

La fisiopatología de la enfermedad ya ha sido revisada en el capítulo de indicaciones de TH. En este apartado nos limitaremos al análisis de su empleo como fuente adicional de órganos.

El primer trasplante dominó procedente de donante amiloidótico fue realizado en Portugal en 1995[182]. Desde entonces, hasta 2011 se han realizado más de dos mil TH dominó de PAF, aproximadamente unos 120 casos/año realizados en 75 centros repartidos en 19 países[183].

Los resultados del trasplante dominó son superponibles al trasplante convencional e incluso parece que pudiera mejorarlos probablemente en relación a la disminución del tiempo de isquemia y la edad de los donantes[184]. Según el registro mundial, la mortalidad postoperatoria está estimada en un 3% y se relaciona principalmente con procesos sépticos y cardiopatías (22% cada una de ellas). Los principales factores pronósticos de estos pacientes son el índice de masa corporal (IMC), la duración de la enfermedad, el grado de afectación autonómica y el tipo de mutación[183].

El cuadro clínico de la enfermedad amiloidótica suele tardar unos 20 años en desarrollarse, por lo que los receptores de estos hígados han de ser sometidos a un seguimiento estricto neurológico y cardiológico. En la literatura se han descrito casos

de desarrollo temprano de la enfermedad y en estos casos habría de plantearse la posibilidad del retrasplante [185].

1.3.2.2.2.-Otras enfermedades metabólicas

Enfermedad de jarabe de arce:

Se trata de una patología de herencia autosómica recesiva (HAR) que se manifiesta en forma de crisis de cetoacidosis y sintomatología neurológica. El trasplante hepático en estos pacientes, corrige el defecto metabólico y logra mejorar sus resultados a largo plazo. El empleo de estos hígados en el trasplante dominó es factible a la vista de los resultados publicados en la literatura con supervivencias de injerto y receptor del 100% a los 25 meses y sin evidencia de desarrollo de la enfermedad metabólica en el receptor[186].

Porfiria aguda intermitente:

Es una enfermedad de herencia autosómica dominante (HAD) que consiste en la producción de neurotoxinas por parte del hígado. Sólo existen en la literatura casos aislados descritos y con resultados nefastos, pues los receptores presentan crisis neurológicas agudas[187].

Hiperoxaluria primaria:

Los hígados procedentes de estos pacientes se han empleado en contadas ocasiones en trasplantes dominó y los resultados han sido desalentadores, ya que los receptores desarrollaron insuficiencia renal crónica terminal en un período tan corto como cuatro semanas. Por tanto, estos hígados no deben emplearse como donantes dominó salvo en caso de terapia puente hasta el trasplante definitivo[188].

Hipercolesterolemia familiar:

Existe muy pocos casos descritos sobre el empleo de estos hígados en el trasplante dominó y los resultados son favorables[188]. Parece que el desarrollo del cuadro metabólico en el receptor dependerá básicamente de su patología de base.

1.3.2.3.- Injerto Split:

Se define como aquel injerto reducido que se obtiene de la bipartición de un hígado de donante cadáver con el fin de trasplantar a dos individuos.

El origen del split se remonta a 1989[5,7], sin embargo los resultados obtenidos no fueron los esperados y prácticamente cayó en desuso a principios de los 90. Posteriormente, gracias al desarrollo de nuevas técnicas así como a una mejor selección de donante y receptor, lograron aumentar su popularidad.

Sin embargo, su uso no se ha extendido de forma generalizada, principalmente debido a la complejidad técnica y logística que supone este tipo de trasplante. Según datos del ELTR, en el período comprendido entre enero 1988 y diciembre 2010, se han realizado 5124 trasplantes split, lo que supone un 6.2% de todos los trasplantes realizados en Europa. En España según datos de la ONT, se realizaron en 2013 un total de 19 splits (1.8% del total de trasplantes), cifra considerablemente mayor que en años previos (4 splits en 2011, 0.35% del total).

La selección del donante ha de realizarse bajo estrictos criterios: el ideal es un sujeto joven con edad inferior a 45-50 años, con una estancia en UCI <3 días, hemodinamicamente estable y sin necesidades (o mínimo requerimiento) de drogas vasoactivas. Las pruebas de función hepática han de ser normales o prácticamente

normales y el Na sérico < 150. Durante la extracción, debe confirmarse que el hígado es macroscópicamente normal y constatarse la ausencia de esteatosis. Ante cualquier duda se recomienda realizar una biopsia. Se recomienda además mantener tiempos de isquemia inferiores a ocho-diez horas[189,190].

La práctica más habitual consiste en la obtención de un sector lateral izquierdo (segmentos II-III) destinado a un receptor infantil y un lóbulo derecho (segmentos IV-VIII+I) destinado a un receptor adulto mediante la transección parenquimatosa a la derecha del ligamento falciforme(*Fig.14*).El principal problema en estos casos es la viabilidad del segmento IV pues en general, su arteria segmentaria parte con el injerto izquierdo. Si la arteria no puede ser respetada (aunque es recomendable cuando su diámetro es superior a 2mm) y durante la reperusión del injerto se confirma la vascularización insuficiente del segmento IV, éste debe de ser resecado .

La obtención de dos hemihígados derecho (segmentos V-VIII) e izquierdo (segmentos II-IV) para dos receptores adultos es un método más complejo técnicamente en el que transección parenquimatosa se realiza siguiendo la línea de Cantlie. Es de gran importancia mantener el drenaje venoso de ámbos lóbulos con especial atención a la reconstrucción de aquellas ramas venosas de diámetro superior a 5mm con o sin interposición de injerto.

El procedimiento puede realizarse in-situ o ex-situ, es decir: en el donante antes de la perfusión y extracción del órgano o después de la misma durante la cirugía de banco.

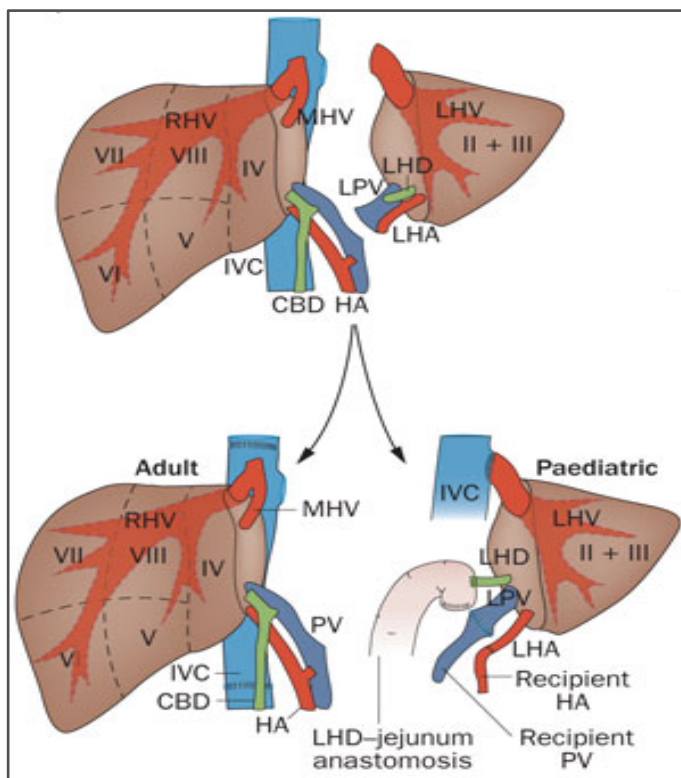


Figura 14: Split para obtención de injerto para receptor infantil (s II-III) y adulto (IV-VIII).

Modificado de Zarrinpar A et al
Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013

En la medida de lo posible, y siempre que el donante se mantenga hemodinamicamente estable, la recomendación es la realización in-situ del Split por varios motivos. En primer lugar se minimiza el tiempo de isquemia fría y el tiempo de isquemia “caliente” por la manipulación del injerto durante la cirugía de banco. Y en segundo lugar, la disección in situ permite una mejor identificación de estructuras vasculares y biliares y al mismo tiempo permite una reparación inmediata de cualquier punto de hemorragia o bilirragia [191].

A pesar de que el injerto split suele proceder de donantes jóvenes y por tanto con mayor capacidad de regeneración, con parénquima hepático normal y sometido a un período corto de isquemia, estos órganos han de ser considerados injertos marginales o ECD.

Los motivos fueron claramente expuestos en la conferencia de consenso de París[128]. En primer lugar, el volumen de parénquima es menor al volumen estándar del receptor y el ratio de volumen del injerto respecto al peso corporal (graft-to-body-weight ratio: GBWR) debe mantenerse entre 0.8 y 1[189], pues en caso contrario resultaría potencialmente insuficiente para cubrir las necesidades metabólicas durante el período postoperatorio precoz y podría generar un “small for size syndrome”. En segundo lugar, existe un bien documentado aumento de incidencia de PNF, que se ha llegado a cifrar en un 52% de incremento de riesgo según los datos de la SRTR[132]. Y en último lugar, se consideran ECD por el aumento considerable de morbilidad en el receptor[192].

La bipartición del órgano es una técnica compleja, así como también lo es su implante en el receptor. Suele necesitar un número variable de reconstrucciones vasculares y biliares y existe además un riesgo aumentado malposición del órgano en el receptor que puede derivar en una obstrucción del outflow[192].

Todas estas consideraciones, hacen que las complicaciones derivadas de la obstrucción al drenaje venoso, la fuga biliar y la trombosis arterial ocurran con más frecuencia en este tipo de injertos[128], con una tasa global de complicaciones que oscila según las series entre el 24 y el 75%[189].

Es por esta alta tasa de complicaciones por lo que la selección del receptor tiene una gran importancia y no se consideran candidatos adecuados aquellos pacientes demasiado graves: UNOS status I o MELD elevado[193]. Además de la gravedad de la hepatopatía del receptor, resulta crucial como ya hemos comentado, el tamaño del injerto.

En receptores VHC+, existe además un aumento de recidiva de la enfermedad de base y un aumento de la gravedad de la misma, probablemente derivado de la lesión de isquemia reperusión, en el contexto de un injerto reducido y sometido a un intenso proceso de regeneración y proliferación en el período post-trasplante precoz[194].

Resultados obtenidos con los injertos Split:

En lo que a resultados a largo plazo se refiere, un análisis multicéntrico Americano publicado en 2009 por el equipo de Busuttil, demostró que mientras que la supervivencia del injerto no se modificaba, la supervivencia a los 10 años de los 72 receptores adultos de injerto split era significativamente inferior a la obtenida con un donante convencional o con un donante vivo, especialmente en caso de retrasplante y receptores en estado crítico. El análisis multivariante identificó el injerto split como factor de mal pronóstico de supervivencia[190].

A pesar de todos estos argumentos, el trabajo del grupo de Paul Brousse[189], que constituye la serie unicéntrica más larga a nivel europeo con 34 casos, demostró unos buenos resultados siempre que la selección de donante y receptor fuera cuidadosa y siempre que se realizara un seguimiento estrecho de las posibles complicaciones. Reportaron una tasa de complicaciones biliares del 22% (que ocurrían con más frecuencia en los injertos izquierdos) y un 6% de complicaciones arteriales (con más frecuencia en injertos derechos) y con ello justificaron los autores una menor supervivencia del injerto en comparación con los receptores de hígado completo. Sin embargo, no encontraron diferencias significativas entre receptores de split derecho, splits izquierdos o hígado completo (88 controles) en

términos de supervivencia del paciente al año (74.2%, 87.5% y 87.7%), ni a los dos años (74.2%, 64% y 85%).

En España, la única serie publicada proviene del Hospital Doce de Octubre de Madrid, que recoge un total de 20 trasplantes splits (30% infantiles)[195]. Ningún paciente experimentó disfunción primaria del injerto y la tasa de complicación biliar fue del 10% (únicamente en splits realizados ex-situ). Reportaron dos casos de trombosis arterial precoz (10%) y un caso de trombosis arterial tardía (5%). La tasa de retrasplante fue del 20% y la mortalidad perioperatoria del 25%. En cuanto a la supervivencia actuarial del injerto, se estimó en 84.4% al año y a los tres años, y se identificaron como factores de riesgo de supervivencia, la indicación urgente de trasplante y el split ex-situ.

A pesar de las diferencias en los resultados, lo que sí queda claro con la utilización del trasplante split, es su capacidad para aumentar el pool de injertos que ha sido estimada en cifras tan elevadas como un 62% y, para disminuir al mismo tiempo el drop-out en lista de espera que quizás justifiquen el hecho de asumir el riesgo que este tipo de trasplante entraña[189].

1.3.3.- MELD E INJERTOS NO CONVENCIONALES/ECD:

Sabiendo que el beneficio de supervivencia del trasplante hepático depende de la gravedad de la hepatopatía del receptor y que está además condicionada por la calidad del injerto, la cuestión que queda aún pendiente de resolver y que se ha convertido en una prioridad, es cómo optimizar la adjudicación de estos órganos “marginales”. ¿Deben éstos implantarse en pacientes con una función hepática preservada, que sean capaces de tolerar un funcionamiento hepático no óptimo, pero que de otra forma deberían esperar demasiado tiempo en lista de espera? ¿O deben por el contrario, adjudicarse a pacientes más graves, con una función hepática muy deteriorada, cuya única oportunidad de supervivencia sea la celeridad del trasplante a expensas de un órgano de menor calidad?

Poco se conoce sobre el momento idóneo para la realización del trasplante hepático. En el contexto de una hepatopatía crónica, el trasplante se ha de realizar lo suficientemente tarde como para evitar riesgos innecesarios y lo suficientemente pronto para que resulte útil.

Se sabe que la utilización de órganos “marginales” logra reducir la mortalidad en lista de espera, ya que aumentan de manera efectiva el pool de donantes. Sin embargo, este beneficio se obtiene, a expensas de un incremento del riesgo de fallo del injerto y de la mortalidad del receptor. Estas dos consideraciones hacen de la adjudicación de órganos marginales, un dilema médico, quirúrgico y por supuesto ético.

La evidencia actual sugiere, que el empleo cada vez mayor de ECD no conlleva necesariamente una disminución de supervivencia del injerto, ni del receptor,

siempre y cuando se seleccione minuciosamente el binomio injerto-receptor[36].Y precisamente con este fin, se han publicado numerosos modelos de predicción de supervivencia.

El D-MELD[196]surgió con el objetivo de identificar “combinaciones de riesgo” entre donante y receptor. Se trata de un valor obtenido tras multiplicar la edad del donante por el MELD preoperatorio del receptor. De su simplicidad, también se deriva su principal limitación. Según sus autores, quedarían excluidos del trasplante aquellos pacientes con D-MELD > 1600, lo que se traduce en que receptores con MELD>30 sólo podrían recibir órganos de donantes < 54 años. Hoy en día, dado el aumento progresivo de la edad de los donantes, y la escasez de los mismos, esta política de exclusión de órganos no es aplicable en muchos países.

El modelo SOFT (Survival Outcome Following Liver Transplantation) [197]publicado en 2008, recoge un total de 18 variables, siendo las de más peso la existencia de un trasplante previo y la necesidad de soporte vital o estancia en UCI en el período pre-trasplante (incluidos la necesidad de diálisis, de ventilación, así como la presencia de encefalopatía y ascitis). Este score peca quizás de poco práctico, precisamente por el elevado número de variables que incluye.

Recientemente, se ha propuesto un nuevo método de adjudicación denominado BAR (Balance of Risk Score)[198]. Identifica 6 variables predictoras de supervivencia post-TOH, a saber: MELD del receptor, TOH previo, necesidad de soporte vital en el receptor, tiempo de isquemia fría, edad de donante y edad del receptor. Este nuevo sistema, sería capaz de identificar combinaciones no óptimas de órganos y receptores de acuerdo a un número más razonable de variables, que estarían disponibles de forma universal antes de la aceptación del órgano.

Sin embargo el índice más utilizado a la hora de la toma de decisión de la adjudicación de un órgano marginal, es el DRI propuesto por Feng et al[132], del que ya se ha hablado en un capítulo precedente.

Clásicamente, los órganos más marginales y por tanto con un DRI más elevado, han sido adjudicados a pacientes en lista con un MELD más bajo(<15)[199]. Los pacientes con MELD más alto, estaban considerados como “demasiado enfermos” para poder soportar un fallo primario del injerto, la aparición de complicaciones más graves, e incluso el retrasplante, y ésta sigue siendo la tendencia actual en algunos centros[36].

Sin embargo numerosos estudios, han llegado a la conclusión contraria. Son los pacientes más graves, es decir, con un MELD más elevado, y por tanto con una mayor tasa de mortalidad en lista de espera, los que más beneficio de supervivencia obtendrían con el trasplante de órganos marginales y ello, incluso a expensas de una elevación del riesgo de fallo primario del injerto hasta cifras del 50%. Es decir, el beneficio de supervivencia aumenta de forma paralela al incremento del MELD[200].

No obstante, existen grupos que defienden la ausencia de interacción entre el DRI y el MELD[201]. Aunque claramente los órganos con un DRI más alto no rinden al mismo nivel que aquellos con un DRI inferior, estas diferencias se mantienen constantes entre todas las categorías de MELD. Así por ejemplo, Briceño et al[131]demostró mediante un sistema de puntuación que, a medida que aumenta el número de factores considerados “marginales” en el injerto y el MELD del paciente, empeora la supervivencia del injerto, pero no necesariamente la supervivencia del paciente.

Consideraciones especiales del empleo de ECD en receptores VHC+

Otro asunto importante en esta cuestión es el papel que deben jugar estos órganos marginales en los receptores VHC+, que de por sí, presentan peores resultados con el trasplante que los pacientes afectados de otras patologías.

Maluf et al [202] analizó el impacto que el DRI tenía sobre los receptores VHC+ en términos de supervivencia del paciente y del injerto, y lo compararon con receptores VHC-. Los autores llegaron a la conclusión de la existencia de una clara interacción negativa entre ambos: cuanto más aumenta el DRI, más abruptamente se eleva la tasa de pérdida de injerto y de mortalidad del paciente VHC+ en comparación con los seronegativos independientemente de otros factores como el MELD.

Como ya se ha discutido en el apartado de donantes añosos, la edad avanzada del donante, constituye el factor más determinante entre todos los que componen el DRI a la hora de empeorar los resultados en receptores VHC[59, 152].

1.4.- SITUACIÓN DE LA DONACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA:

Según los últimos datos del Registro Mundial de Trasplante cada año se realizan en el mundo algo más de 21.600 trasplantes hepáticos. España, cuya población representa un 0.7% de la población mundial, realiza aproximadamente mil trasplantes anuales, lo cual supone el 5% de la actividad global y el 14% de todos los trasplantes llevados a cabo en Europa (7000/año)[68].

Es indiscutible la inmejorable posición que ocupa actualmente España en el escenario internacional en materia de trasplante de órganos. Nuestro país se sitúa a la cabeza del mundo Occidental con una tasa de trasplante hepático anual en torno a los 23 por millón de habitantes sólo superado en Europa por Bélgica (27.2 pmp en 2011), y a distancia de países como EEUU (20.3 pmp), Francia (17.9 pmp) o Canadá (14.1pmp)[24](Fig 15 y 16).

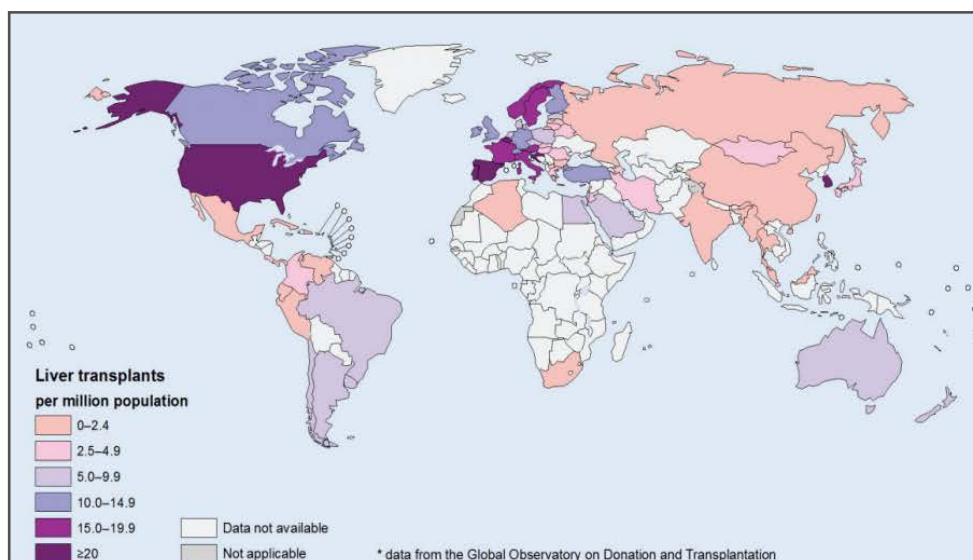


Figura 15: Tasa anual de trasplante hepático por millón de población a nivel mundial.

Modificado de Newsletter Transplant 2013

España constituye además, un modelo internacional en materia de donación de órganos pues contamos con la tasa de donantes más elevada del mundo, estimada

en 35.3pmp [68](Fig. 17). Sin embargo, llama la atención el escaso incremento que ha experimentado la tasa de donación de órganos en los últimos 10 años en España (un 2.4%) en contraste con lo ocurrido en EEUU donde se ha incrementado casi un 26%[203](Fig. 18).

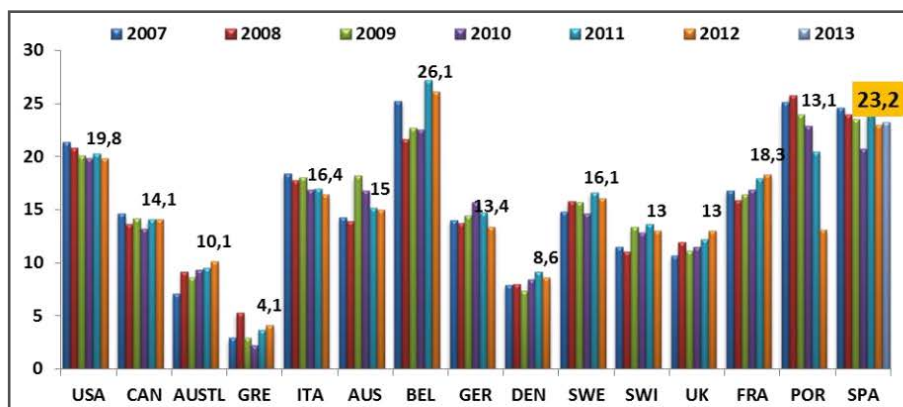


Figura 16: Tasa anual de trasplante hepático por millón de población a nivel mundial.

Modificado de Memoria RETH 2013.

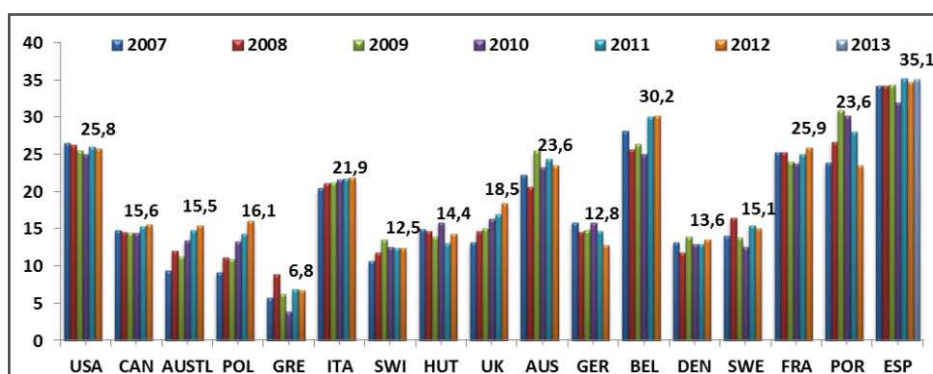


Figura 17: Tasa anual de donantes por millón de población a nivel mundial.

Modificado Memoria RETH 2013

Las características de los donantes se han ido modificando con el paso de los años y la causa fundamental de muerte ha dejado de ser el traumatismo craneoencefálico (62.5% entre los años 1984 y 1993 vs. 19.7% entre 2009 y 2011), para ser sustituido paulatinamente por el accidente cerebrovascular (30.2% entre los años 1984 y 1993 vs 68.5% entre 2009 y 2011).

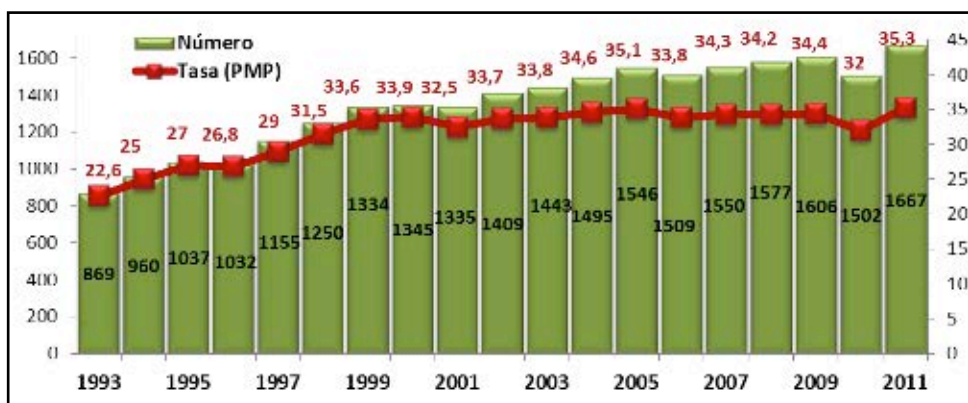


Figura 18: Evolución de la tasa de donación en España. Modificado Memoria RETH 2013

Sin embargo, lo más llamativo es el empleo de injertos cada vez más añosos: la edad de los donantes ha ido aumentando en España de forma bastante más significativa que en otros países constituyendo a día de hoy los donantes mayores de 60 años, prácticamente un 50% del total(Fig. 19). Mientras que en España en el período 1999-2009 los donantes de edad superior a 70 años se han incrementado un 132% (de 3,8 a 8,8pmp) en EEUU el incremento ha sido tan sólo del 4,4% (de 1,0 a 1.3 pmp)[203].

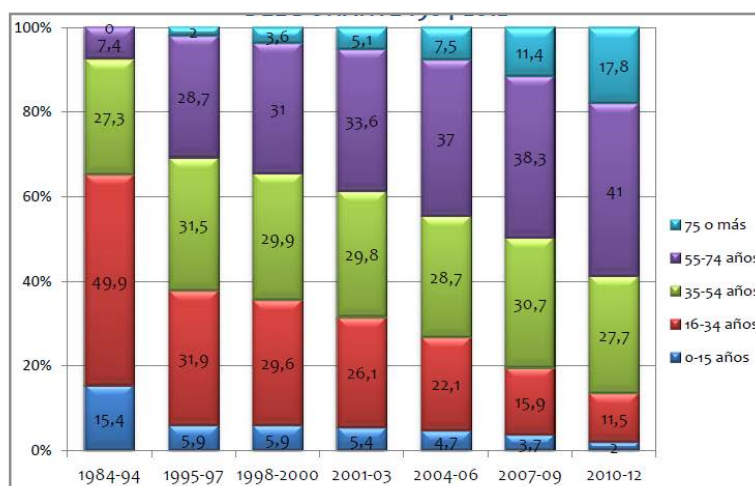


Figura 19: Evolución por fecha de trasplante de la edad del donante en España (Período 1984-2011).

Modificado de RETH 2012

De igual forma que se emplean cada vez más donantes considerados ECD, también se ha incrementado el número de trasplantes de donante no convencional, aunque éstos constituyan tan sólo un 6% del total(Fig. 20 y 21).

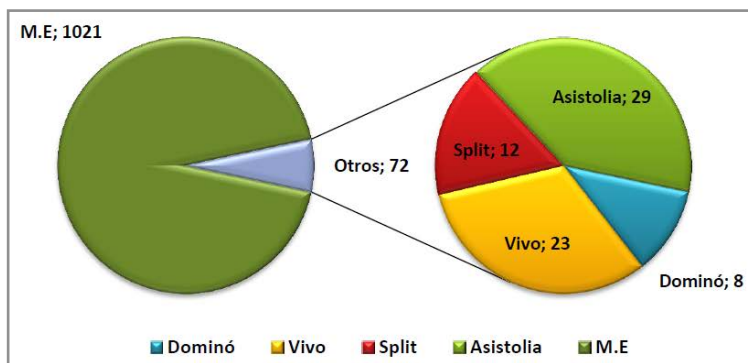


Figura 20: Trasplantes de donante no convencional.

Modificado de Memoria de Trasplante Hepático ONT 2013

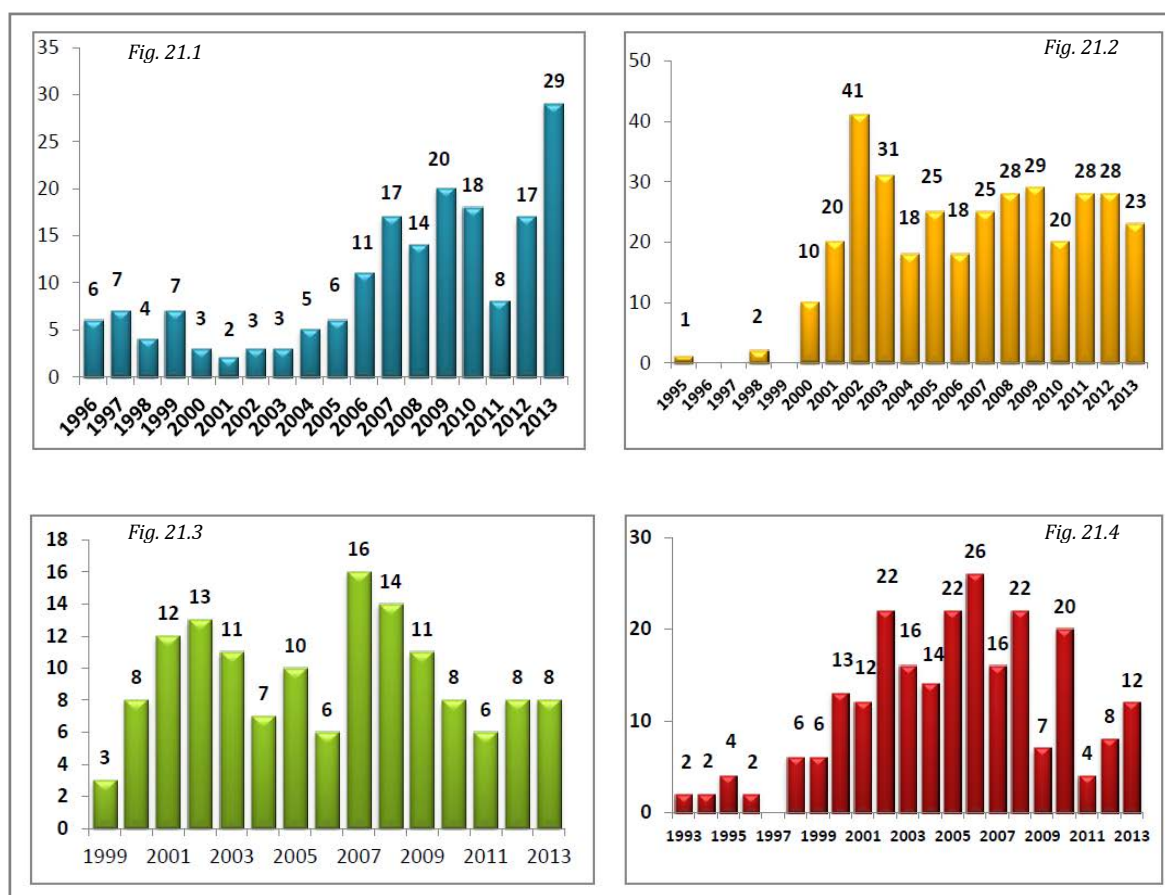


Figura 21: Evolución en España de los trasplantes hepáticos con donante en Asistolia (Fig 21.1), con donante vivo (Fig 21.2), con donante dominó (Fig 21.3) y con Split (Fig 21.4).

Modificado de Memoria Trasplante Hepático ONT 2013

A pesar de la alta tasa de donación y los esfuerzos por aumentar el pool de donantes, la realidad es que las necesidades son solo parcialmente satisfechas por el número de donantes cadavéricos y la probabilidad de ser trasplantado se estima, en España, según la ONT, en algo más del 50% (Fig 22).

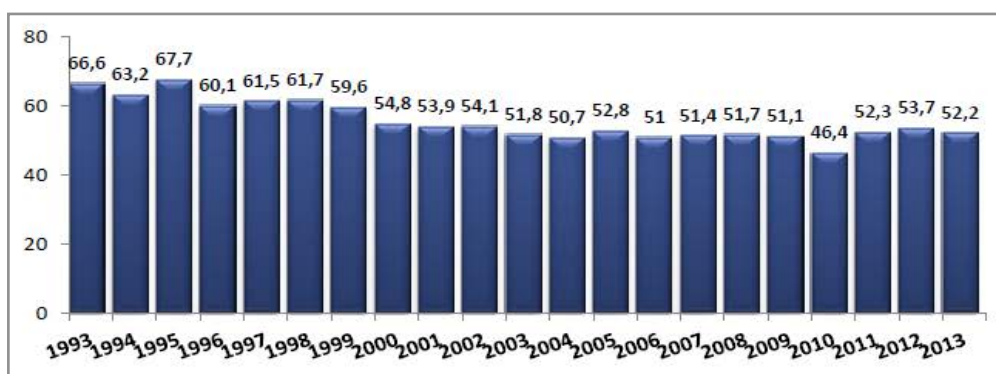


Figura 22: Evolución de las probabilidades de trasplante hepático en España (Período 1993-2013).

Modificado de Memoria Trasplante Hepático ONT 2013.

Además existe una gran variabilidad de la actividad del TH entre las distintas comunidades autónomas de España como reflejo de diferentes tasas de donación y de una notable variabilidad de la práctica de los 24 equipos de trasplante en determinados aspectos clave como la indicación o la gestión de la lista de espera (Fig. 23 y 24).

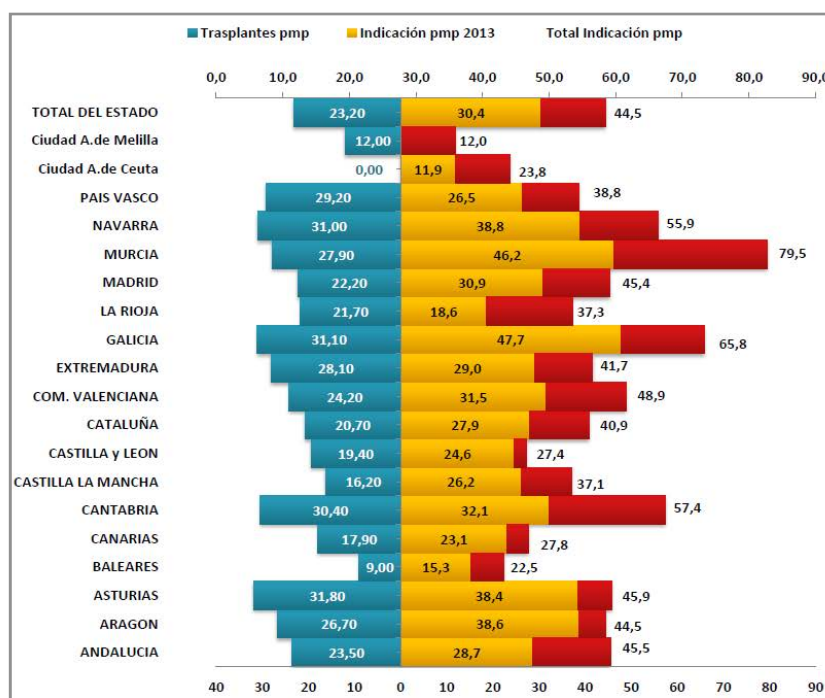


Figura 23: Tasa por millón de población (pmp) de indicación de trasplante por comunidad autónoma.

Modificado de Memoria de Trasplante Hepático ONT 2013

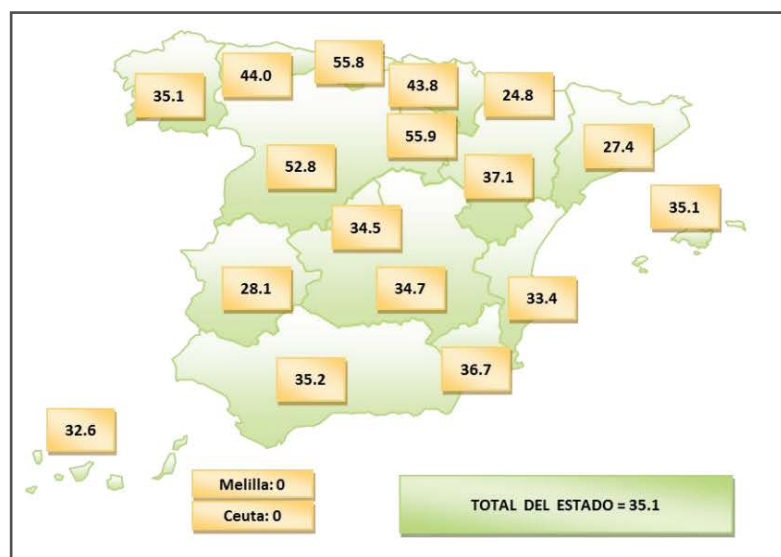


Figura 24: Tasa por millón de población (pmp) de donación por comunidad autónoma.

Modificado de Memoria de Trasplante Hepático ONT 2013

La consecuencia fundamental de todo lo anterior es un aumento de pacientes en lista de espera y un mayor tiempo de permanencia en la misma con el riesgo que ello conlleva de muerte o exclusión.

Los datos de la ONT reflejan una tendencia en los últimos años, a la disminución de las muertes en lista de espera (Fig. 25). Sin embargo, desconocemos la tendencia que han tenido las exclusiones, por lo que es difícil concluir si realmente el número de pacientes fallecidos en lista ha disminuido o si por el contrario se ha excluido a más pacientes por empeoramiento clínico o contraindicación médica, lo que ha hecho disminuir la tasa de mortalidad en lista.

Si analizamos por ejemplo lo ocurrido en España en 2012, el 3.6% de los pacientes salieron de lista de espera por mejoría clínica, el 4.4% de los pacientes en lista de espera fallecieron y el 6.5% fueron excluidos de lista por progresión o contraindicación médica. Si estos pacientes excluidos se tuvieran en cuenta a la hora

de calcular la cifra de mortalidad en lista, ésta se incrementaría en torno a un 5 o 10% más.

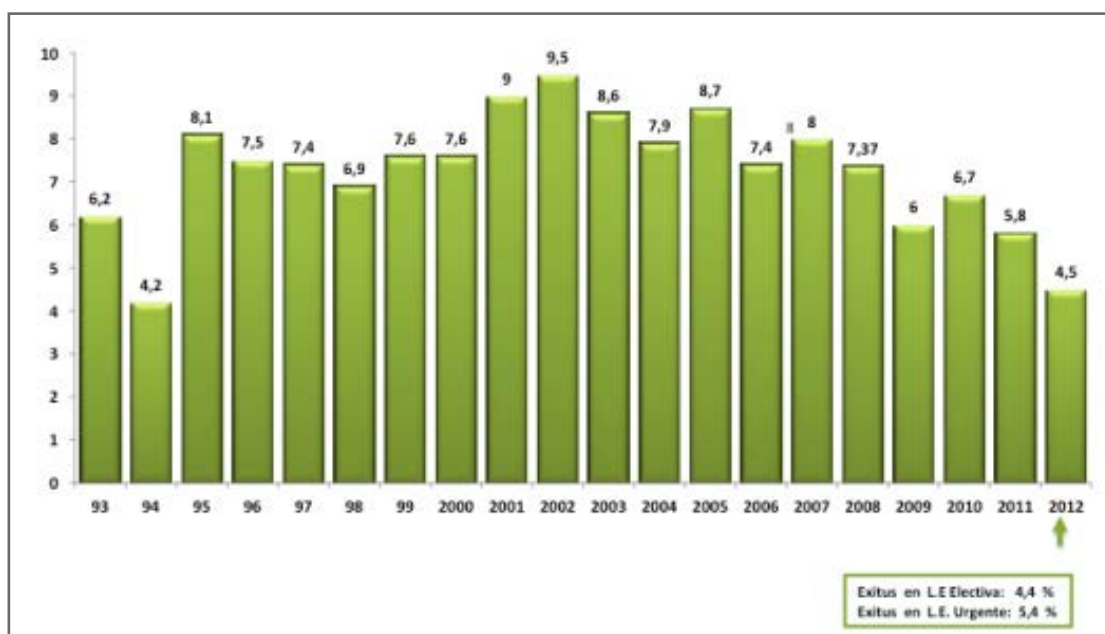
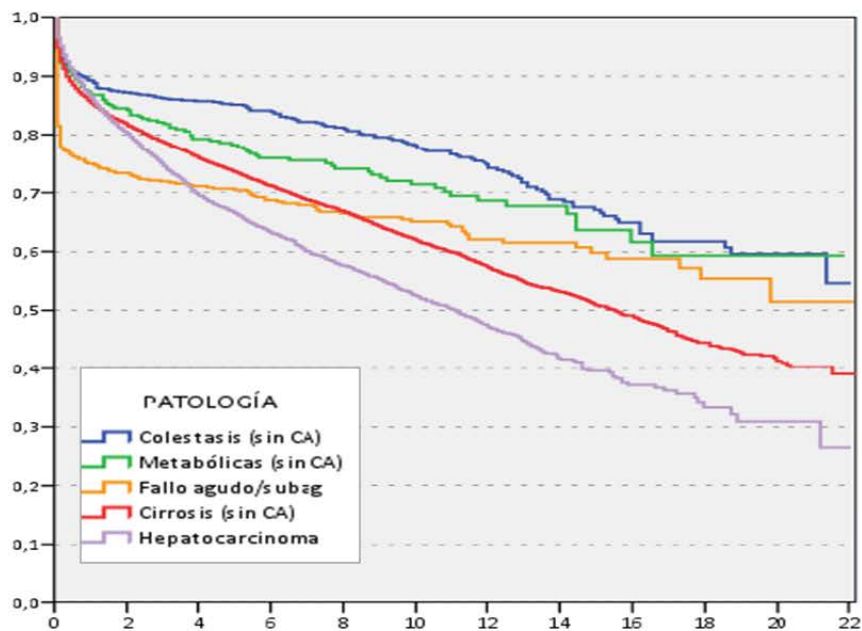
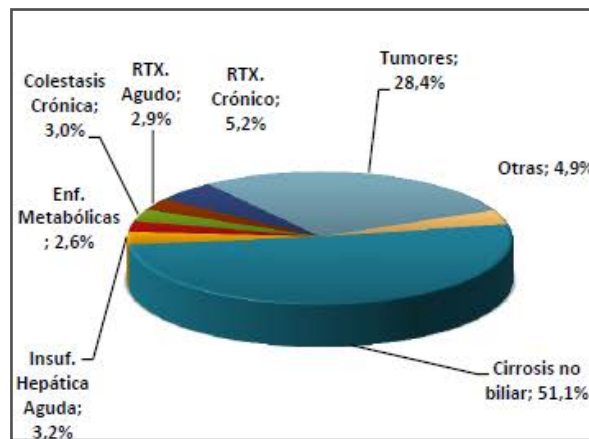


Figura 25: Porcentaje de éxitos en lista de Espera en España (período 1993-2012). Modificado de Memoria de Trasplante Hepático ONT 2013

El análisis de las indicaciones de trasplante en España, revela que la indicación más frecuente de trasplante en España es la cirrosis de origen no biliar (51.7% en 2012) que dobla prácticamente al porcentaje de indicación por tumor (26.6% en el último año) y que se encuentra muy a distancia del resto de hepatopatías susceptibles de ser trasplantadas(Fig.26).

Los mejores resultados de supervivencia del paciente en la serie global española del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH)(Fig. 27)corresponde a los pacientes con colestasis sin carcinoma (85.1% a los 5 años) seguidos de las hepatopatías metabólicas sin carcinoma (81.8% a los 5 años).

La supervivencia de los pacientes con CHC es del 66.5%, 52.4% y 40% a los 5, 10 y 15 años respectivamente.

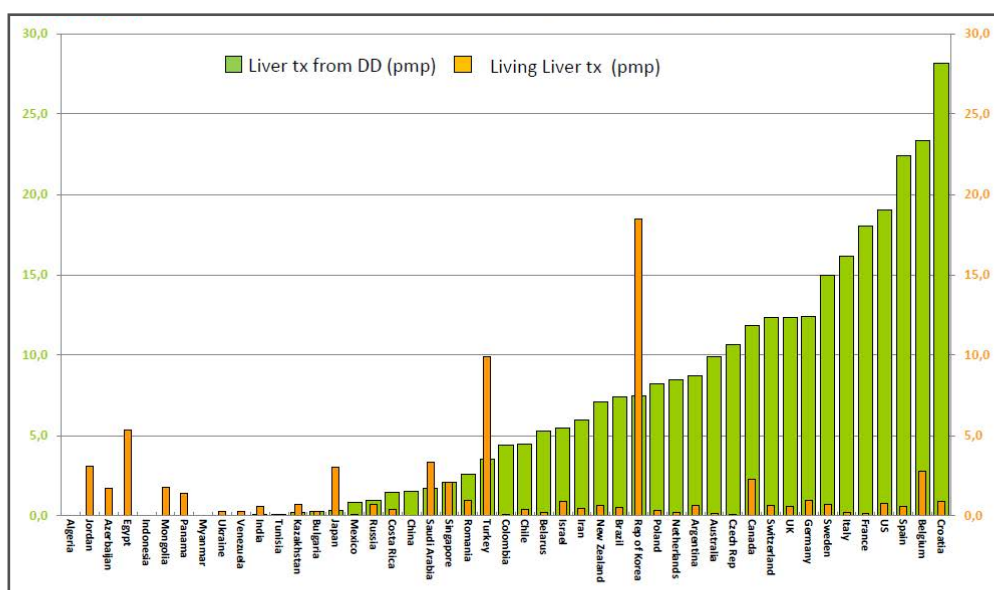
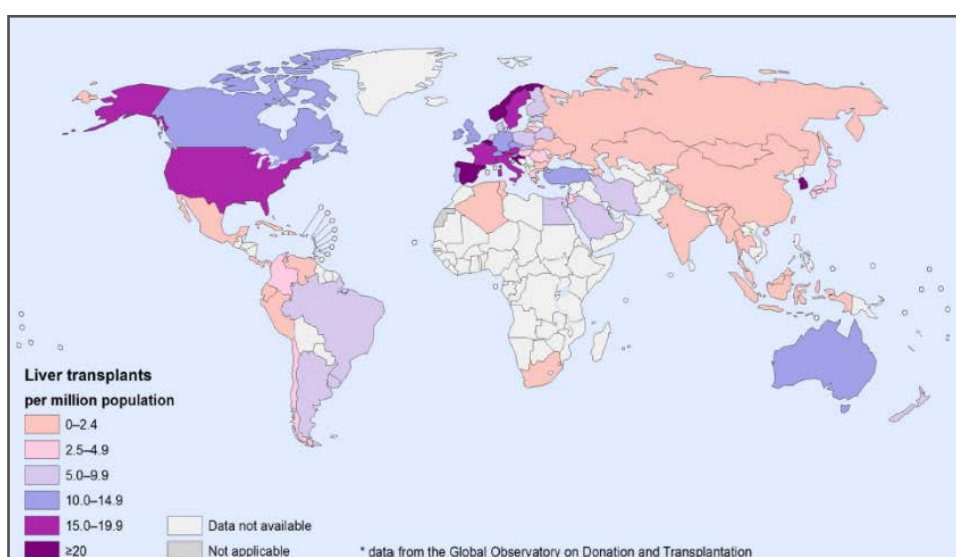


Figuras 26 y 27: Distribución de indicaciones en 2013 (Fig.26) y resultados de supervivencia según indicación en período 1991-2012 (Fig.27) de receptores de trasplante hepático en España.

Modificado de Memoria RETH 2013

1.5.- SITUACIÓN DE LA DONACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL MUNDO:

El trasplante hepático es un procedimiento universal y en constante evolución: sólo en el año 2012 se realizaron en el mundo casi 24,000 trasplantes hepáticos. Sin embargo, existe una importante variabilidad según el área geográfica a la que nos refiramos(Fig. 28 y 29)[204]. En este capítulo analizaremos de forma más detallada la situación del trasplante de hígado y donación por continentes.

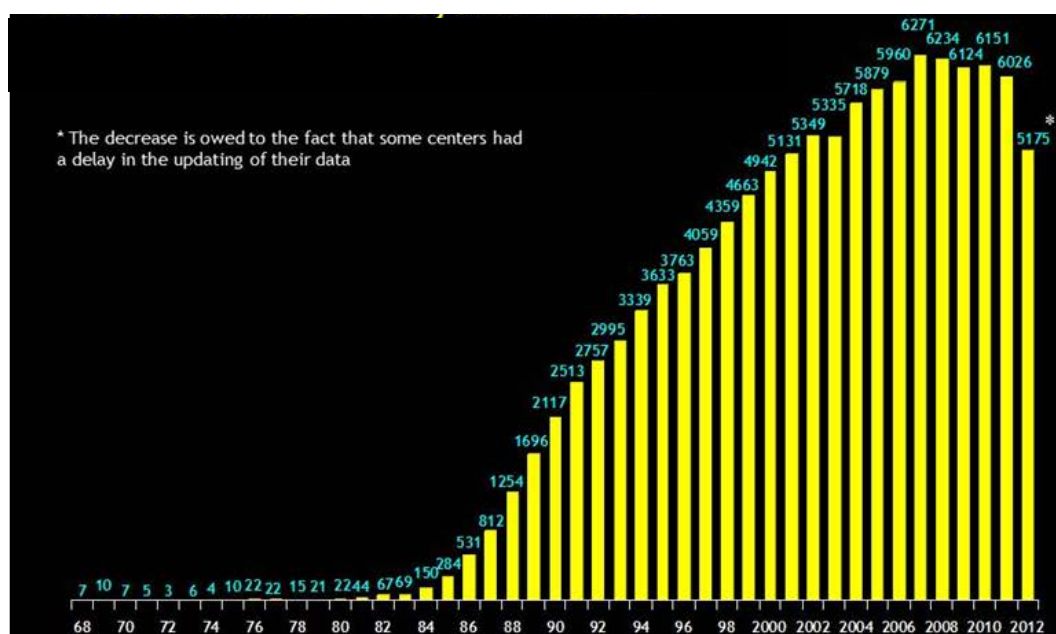
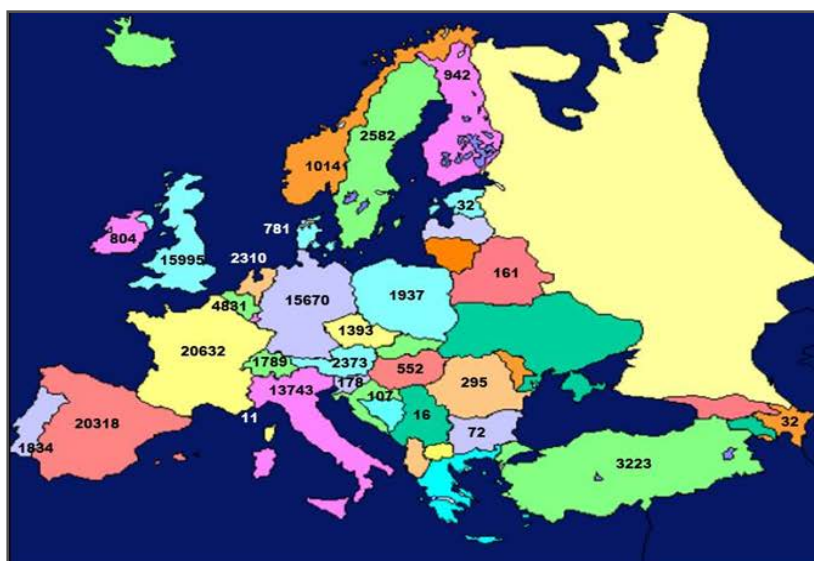


Figuras 28 y 29: Actividad de trasplante hepático pmp a nivel mundial (Fig 28) y Variabilidad geográfica de la actividad de trasplante hepático pmp de donante cadavérico y donante vivo (Fig. 29).

Modificado de GODT (Global Observatory on Donation & Transplant) 2012

1.5.1.- RESULTADOS EN EUROPA:

Con más de 113,600 procedimientos en total realizados en casi 102,500 pacientes desde 1968 a diciembre 2012 [41], el TH ha experimentado en Europa una evolución en sentido ascendente, no sólo en lo que al número de trasplantes se refiere sino también en los resultados obtenidos(Figs.30 y 31).



Figuras 30 y 31: Número total de trasplantes hepáticos realizados en Europa (Fig.30) y evolución en el tiempo (período 05/1968-12/2012) (Fig.31).

Modificado de ELTR 2013

A día de hoy el TH se realiza en 153 centros repartidos en 28 países Europeos, aunque las cifras de trasplante pmp son bastante dispares entre los distintos países. Según los últimos datos publicados en el Newsletter2013[24], las cifras oscilan desde un máximo de 29.1TH pmp en Croacia y 26.1pmp en Bélgica hasta un mínimo de 0.5 pmp en Letonia (Fig. 32.1).Ello podría ser en parte reflejo de la misma disparidad que existe en las cifras de donación en estos países. España se sitúa en primera posición en lo que a tasa de donación se refiere, con 35.1 donaciones pmp, seguida de Croacia con 34.8 pmp y en contraste con los 0.3 pmp de Bulgaria. Portugal, Francia y Reino Unido tienen 23.6, 25.9 y 18.5 donantes pmp respectivamente(Fig. 32.2).

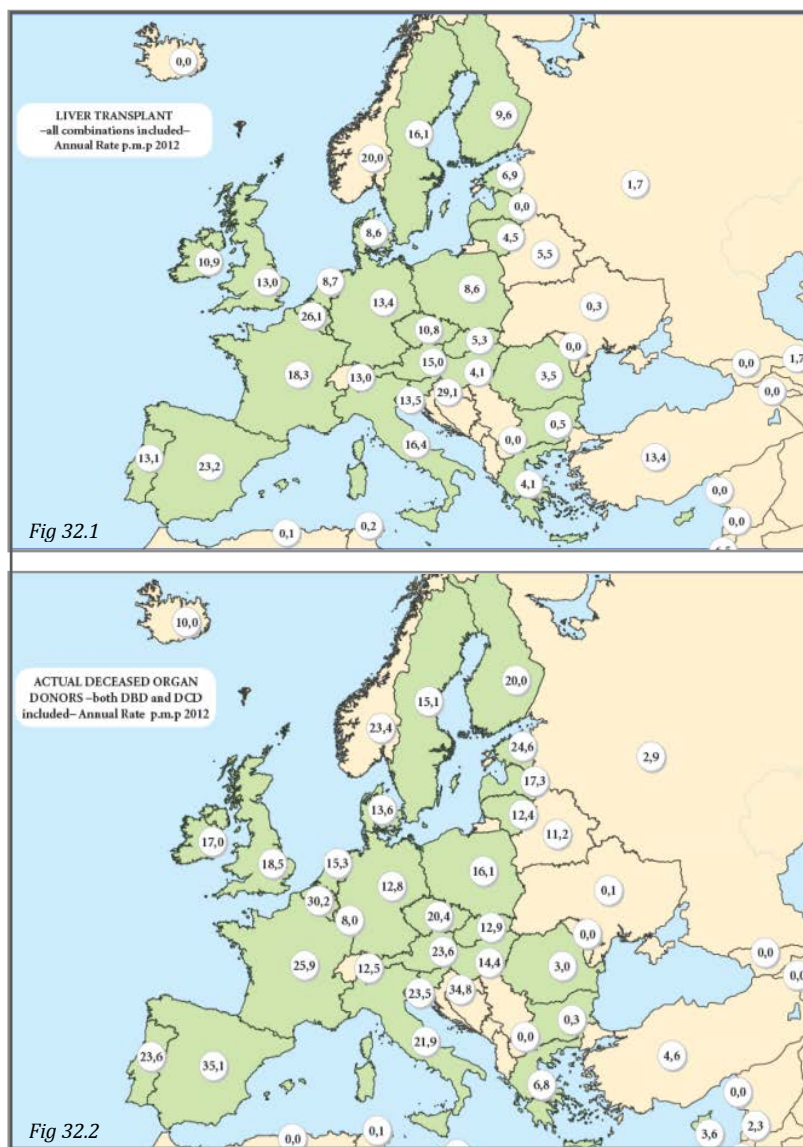


Figura 32: Tasa de trasplante (Fig.32.1) y donación (Fig.32.2) por millón de población en Europa.

Modificado de Newsletter Transplant 2013

El número de indicaciones creciente y la escasez de órganos disponibles, ha propiciado que la aceptación de donantes de edad cada vez mayor sea hoy en día una práctica habitual, aunque ello haya redundado en una leve disminución de la supervivencia de injerto según aumenta la edad del donante(Fig.33).La cirrosis constituye en Europa la indicación más frecuente de TH (57% de los TH, incluídos los infantiles), independientemente del país Europeo al que nos refiramosyde la edad del receptor adulto (Fig.34).

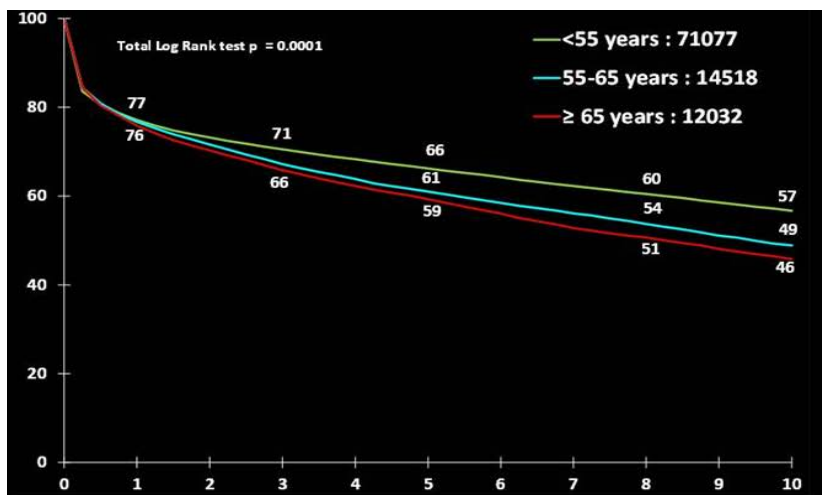


Figura 33: Supervivencia del injerto según edad del donante en Europa
(Período 01/1988-12/2012).
Modificado de ELTR 2013

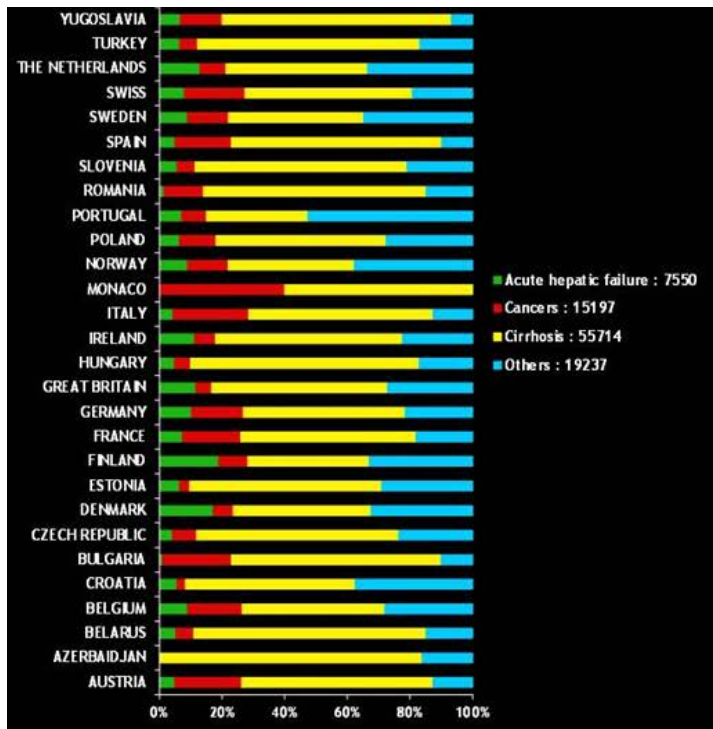


Figura 34: Indicación de Trasplante Hepático según país Europeo.
(Período 01/1988-12/2012).
Modificado de ELTR 2013

Los resultados de supervivencia reportados por el ELTR son excelentes con supervivencia de los receptores adultos al año, cinco y diez años del 84%, 71% y 60% respectivamente. Si se excluyen los pacientes fallecidos durante los primeros 6 meses, las cifras mejoran de forma llamativa con 96%, 83% y 71% al año, cinco y diez años. La mejora de los resultados ha sido evidente con el paso del tiempo: desde un 29% de supervivencia al año en los inicios del trasplante (antes de 1985) a un 75% en los años 90. Entre 2000 y 2004 se obtuvieron unos resultados excelentes (85% de supervivencia al año) y desde entonces se han mantenido estables[57](Fig.35.1).

Si se analiza de forma específica la supervivencia según indicación, encontramos de forma esperable, que las cifras más bajas corresponden a las indicaciones tumorales (60% a los 5 años) y las más altas a la cirrosis hepática, independientemente de la etiología (72% a los 5 años). Aunque con el paso de los años la supervivencia haya mejorado en todas las indicaciones, el incremento más llamativo se ha producido en el grupo de trasplantes por tumor primario hepático[57](Fig. 35.2).

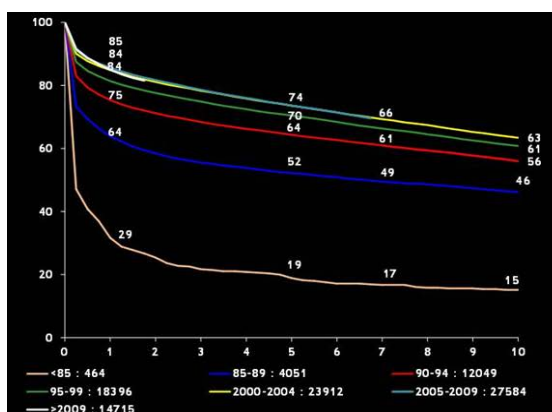


Fig 35.1

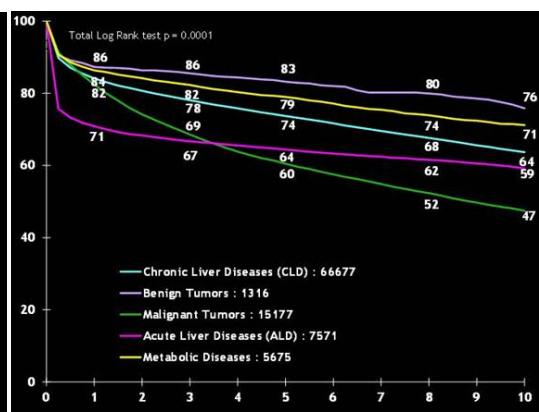


Fig 35.2

Figura 35: Supervivencia de los receptores de TH en Europa (Período 01/1988-12/2012) año de realización del trasplante (Fig. 35.1) e indicación de trasplante (Figs. 35.2)

Modificado de ELTR 2013

1.5.2.- RESULTADOS EN NORTE AMÉRICA:

Sólo en el año 2012 se realizaron en EEUU algo más de 7,000 trasplantes en total (adulto e infantil) realizados en los 132 programas de TH repartidos por la geografía Norteamericana. Para una población estimada de más de 316 millones de habitantes, esta cifra supone una tasa de trasplante de algo más de 20 procedimientos pmp.

A pesar de que la introducción del MELD en 2002 como sistema de priorización de lista de espera, hizo disminuir de forma drástica el número de candidatos a trasplante, desde entonces la cifra ha experimentado un crecimiento gradual hasta hace tan sólo dos años, momento en el que se ha estabilizado. La justificación de este hecho puede plantearse desde dos puntos de vista: bien la indicación a trasplante ha disminuido gracias a una generalización de los nuevos tratamientos antivirales, bien ha podido disminuir debido a candidatos de edades cada vez mayores, MELD más altos o con más comorbilidades que finalmente se desestiman para su inclusión en lista.

Efectivamente, llama la atención el incremento de edad de los receptores (el grupo más amplio representado por aquellos con edad comprendida entre 50 a 64 años constituyó en 2011 un 63.7% de los pacientes frente a los 51.2% de 2001) y el elevado MELD los mismos: 27 es la media a nivel nacional. La hepatopatía por VHC constituye la indicación más frecuente de TH en EEUU, seguida de los tumores primarios (23.5% y 20.9% respectivamente). Se ha constatado un aumento del número de candidatos con CHC así como también el número de CHC fuera de criterios convencionales[23].

El incremento gradual pero continuo del número de candidatos a trasplante se enfrenta con el descenso también gradual y continuo del número de donaciones. El resultado es indudablemente un mayor número de pacientes fallecidos en lista (casi 2500 en el año 2011). Llama la atención al analizar los resultados del OPTN, el aumento tan significativo de drop-outs (abandonos) por empeoramiento del paciente; en 2011 casi se dobló el número de “too sick to transplant” (demasiado enfermo para trasplantar) de 2009 (482 frente a 260) [23].

Además, la tasa de donación es extremadamente variable entre los distintos estados, así como las probabilidades de ser trasplantado, que puede variar desde 50 hasta 80% según el área geográfica(Fig.36).

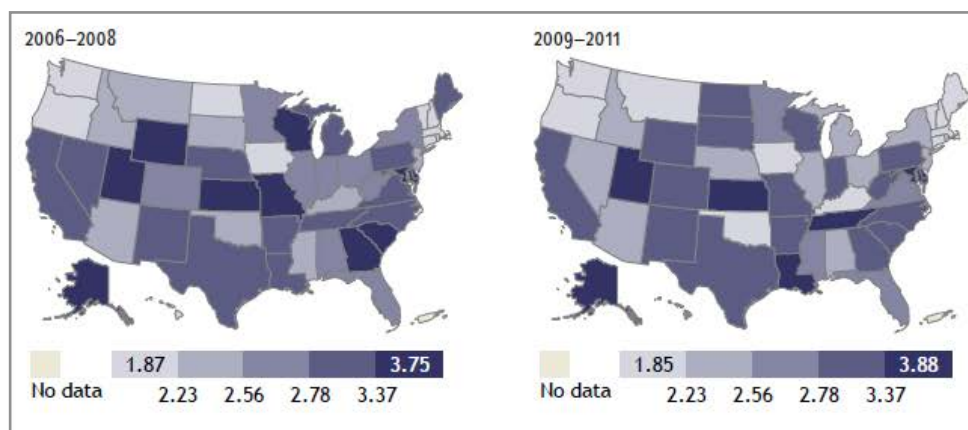


Fig 36.1

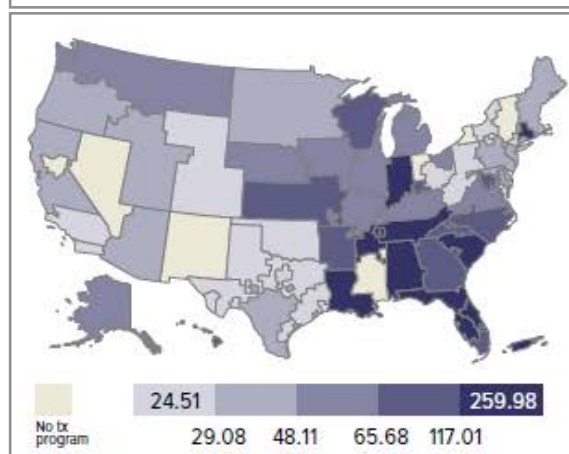


Fig 36.2

Figura 36: Distribución geográfica en EEUU de la tasa de donación por mil fallecidos (Fig 36.1) y tasa de trasplante por cada 100 pacientes en lista de espera y año (Fig. 36.2)

Modificado de OPTN&SRTR 2012

Esta disparidad ha llevado a la aceptación creciente de donantes con criterios expandidos (que constituyen actualmente un 6% de los donantes en EEUU), así como el desarrollo progresivo de programas de DCD (266 en el año 2011). El THDV constituye una fuente adicional de órganos, pero su empleo ha tenido una tendencia a disminuir en los últimos años(Fig. 37).

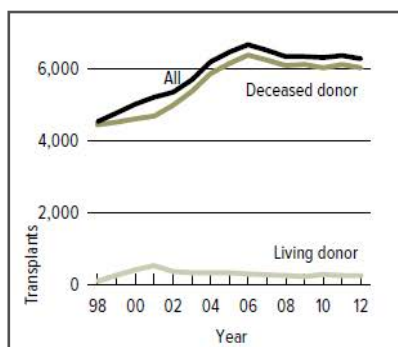


Figura 37: Evolución en EEUU del número total de trasplantes, de los trasplantes de donantes cadavéricos y de donante vivo.

Modificado de OPTN&SRTR 2012

A pesar del cambio de las características demográficas de los receptores (mayor MELD, mayor edad, obesidad, diabetes) y de los donantes (ECD, NHBD), los resultados publicados por la OPTN son excelentes y mejoran año tras año. Analizados por subgrupos, parece que los peores resultados corresponden a los receptores de más edad, con MELD mayores y pacientes VHC+. Así mismo, parece que los trasplantes con injertos procedentes de NHBD presentan una peor evolución a largo plazo que los donantes en muerte cerebral(Fig. 38).

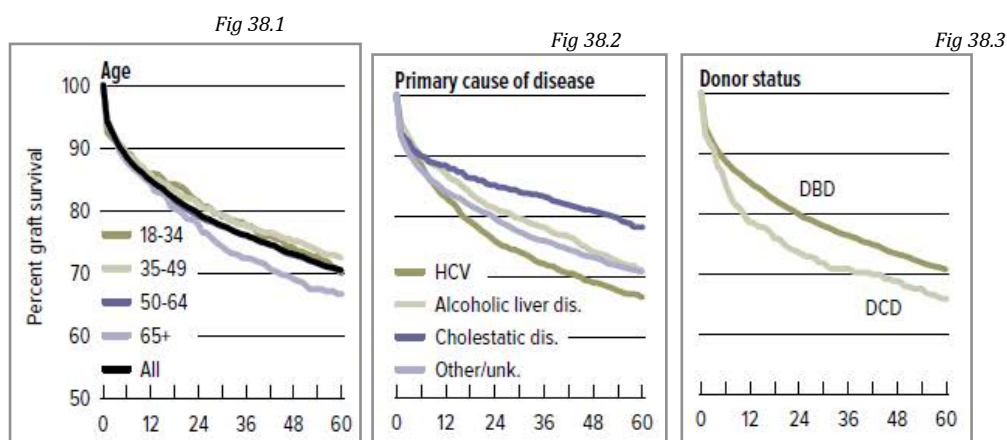


Figura 38: Supervivencia del injerto en pacientes trasplantados en 2007 en función de edad del receptor (Fig 38.1), indicación de trasplante (Fig. 38.2) y tipo de donante cadavérico (Fig 38.3)

Modificado de OPTN&SRTR 2012

1.5.3.- RESULTADOS EN AMÉRICA CENTRAL Y DEL SUR:

El primer TH en América del Sur se realizó en 1968 en Brasil, le siguieron Colombia en 1979, Chile en 1985 y Argentina en 1988. Fue precisamente en Brasil donde se realizó el primer THDV con receptor pediátrico en 1989.

Desde entonces hasta ahora, 8 de los 13 países que componen América del Sur han realizado trasplantes. La tasa más alta de trasplante la tiene Argentina con 9 pmp, seguida de Brasil (7.6 pmp), Uruguay (7.1pmp) y Chile (5.2 pmp)[24](Fig. 39).

A fecha de 2008 se habían realizado en total 8.792 TH en Brasil, 1.900 en Argentina, 706 en Chile y 553 en Colombia. En 2012 se realizaron en América del Sur más de 2.400 TH de los cuales un 6.2% fueron THDV. La escasez de donantes es de igual forma, la principal limitación. Las tasas de donación oscilan entre el 1pmp de Paraguay y el 20 pmp de Uruguay(Fig 39).

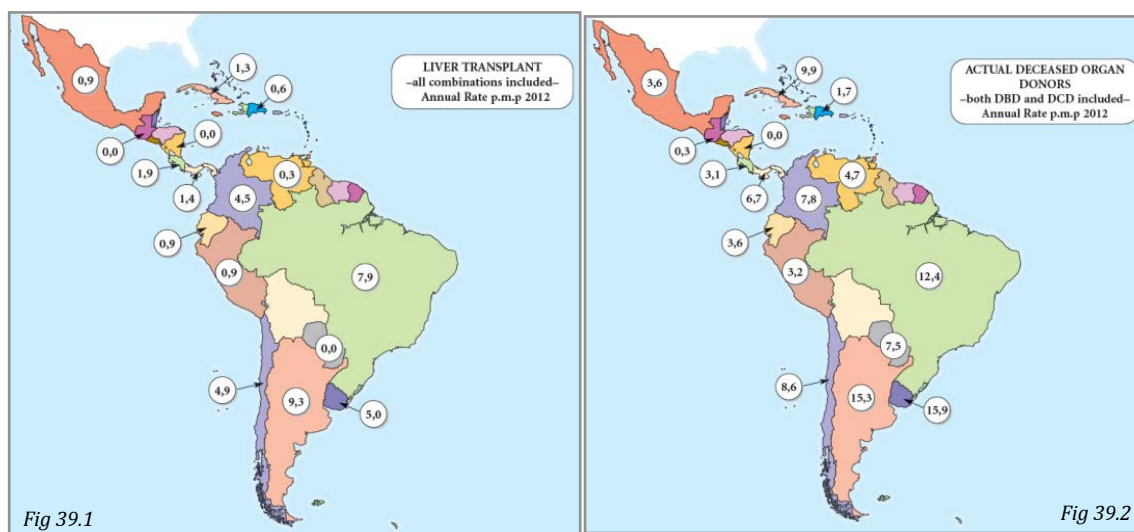


Figura 39: Tasa pmp de trasplante hepático (Fig. 39.1) y donación(Fig. 39.2) en América Central y del Sur en 2012.

Modificado de Newsletter Transplant 2013

Si analizamos de forma específica los dos países líderes en TH de Sudamérica (Brasil y Argentina), según los resultados comunicados en el XV Annual Congress of

the International Liver Transplantation Society en Nueva York, se observa la misma tendencia que en el resto del mundo Occidental, es decir, un aumento progresivo del número de trasplantes totales, y un entusiasmo inicial en lo que a THDV se refiere, con una disminución del número de los mismos a partir de la publicación de las primeras muertes de donantes vivos[205](Fig. 40).

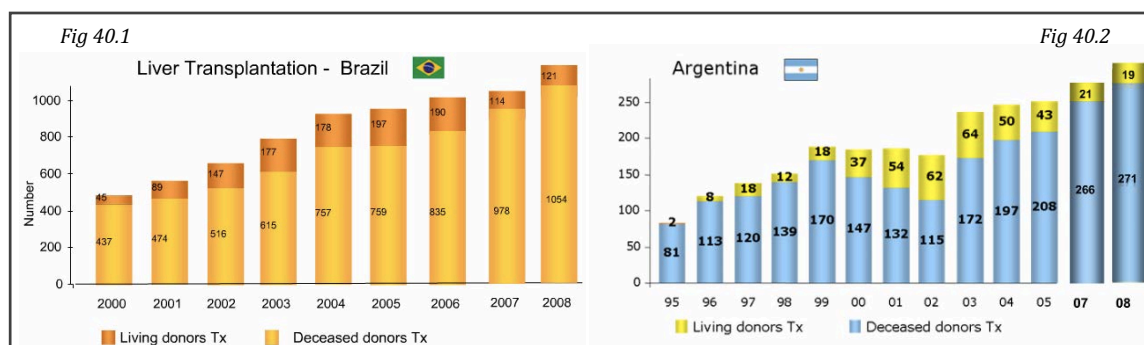


Figura 40: Evolución del número de trasplantes realizados de donante cadavérico y de donante vivo en Brasil (Fig. 40.1) y Argentina (Fig. 40.2)

Modificado de Newsletter Transplant 2008

1.5.4.- RESULTADOS EN ASIA:

El primer trasplante hepático en Asia se realizó en Japón en 1964 (tan sólo un año después de que Starzl lo realizara en EEUU) a partir de un NHBD. No fue hasta 14 años después en China, cuando se realizó el segundo trasplante hepático, fundamentalmente debido a las limitaciones legales en el ámbito de la donación cadavérica en Asia. Las modificaciones en la legislación sobre donante cadavérico empezaron a producirse en 1987 permitiendo así la implantación del TH.

El desarrollo del TH en Asia ha sido lento, en primer lugar por la disponibilidad de recursos económicos y tecnológicos que exige y en segundo lugar, y más importante, por la importante barrera de la escasez de órganos en un escenario

en el que la donación cadavérica es poco frecuente debido a motivos sociales, religiosos y culturales. El número de donantes procedentes de cadáver se ha mantenido estable en los últimos 10 años y se estima desde 0.07 ppm en Japón hasta 6.6ppm en Taiwan, muy a distancia del mundo Occidental(Fig. 41).

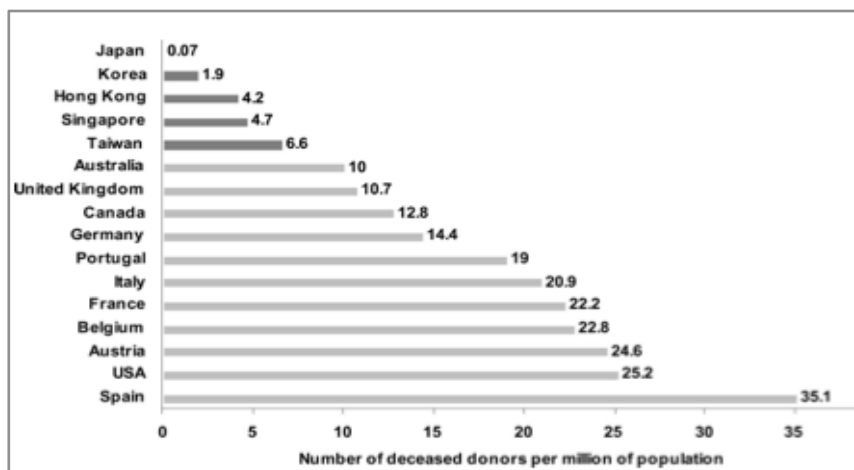


Figura 41: Comparativa en las tasas de donación cadavérica pmp

Esta situación fue el motor del impresionante crecimiento del THDV en Asia, con el desarrollo de múltiples técnicas alternativas con el fin de implementar el número de injertos como observamos en la figura siguiente procedente del Asan Medial Center de Korea y que serán discutidas en el capítulo correspondiente(Fig. 42).

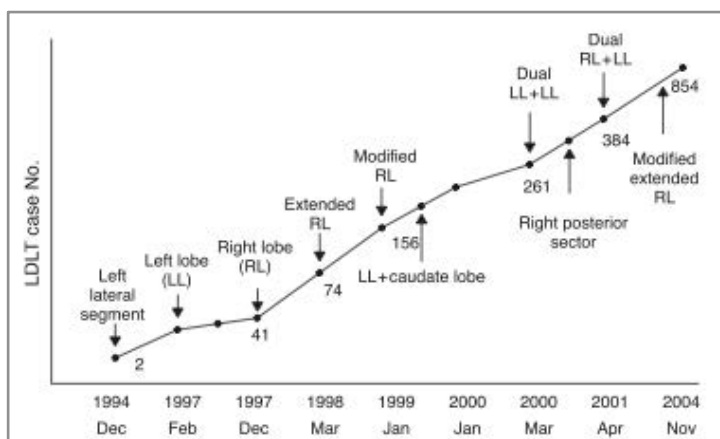


Figura 42: Evolución cronológica de los distintos tipos de injertos parciales procedentes de donante vivo en el Asan Medical Center (Korea).

El resultado fue un espectacular aumento del número de procedimientos que en 2005 multiplicaba por 10 los realizados en 1990. A finales de 2005 se estimaba en

algo más de 7,200 los THDV realizados en total en Asia, constituyendo más del 90% de los trasplantes totales realizados.

Desafortunadamente en Asia no existe un registro internacional de trasplantes y sólo en China y Japón existen registros específicos de trasplante hepático. Se tratan en su mayoría de comunicaciones individuales como la realizada en 2006 por CM Lo en el XII Annual Congress of the International Liver Transplantation Society en Milan, sobre los resultados de un sondeo internacional de TH en Asia o de registros unicéntricos.

1.5.5.- RESULTADOS EN AFRICA Y ORIENTE MEDIO:

En el continente Africano el TH es prácticamente anecdótico por razones obvias y sólo se realiza en Sudáfrica y Algeria con una tasa de trasplante entre 0 y 5 pmp.

En el Medio Oeste, Turquía lidera el TH con una tasa de 12.1 pmp, habiendo realizado en el año 2011, un total de 904 trasplantes, 623 de los cuales fueron THDV (tasa de 8.3 pmp). Arabia Saudí e Irán, realizan entre 2.5 y 4.9 pmp. En estos países la donación procedente de cadáver es escasa, lo cual justificaría las cifras de THDV de Turquía(Fig. 43).

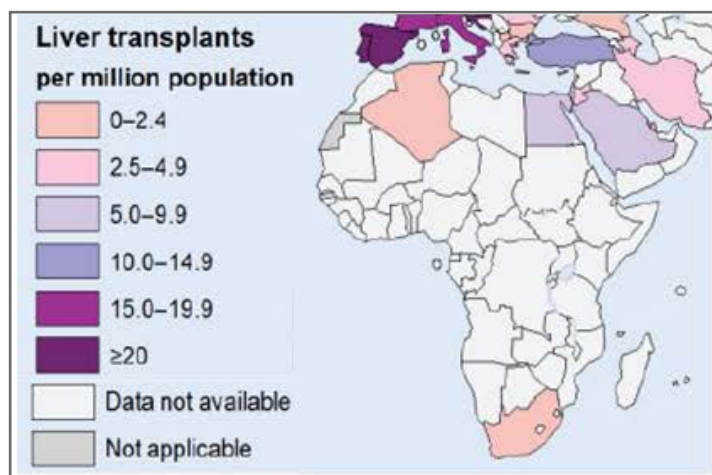


Figura 43: Actividad de trasplante hepático en el África y Oriente Medio. Modificado de Newsletter Transplant 2013

1.6.- RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO DE DONANTE VIVO EN ESPAÑA:

España se encuentra a la cabeza de la comunidad internacional en materia de donación y trasplante de hígado procedente de donante cadavérico , pero por debajo en lo que a actividad de THDV se refiere, con una tasa de THDVpor millón de habitantes de 0.6. La tendencia, al igual que en el resto de Europa, es hacia una disminución del número de procedimientos, al contrario con lo que ocurre en el caso de donación vivo de riñón.

Las primeras experiencias de THDV en España fueron comunicadas por el grupo del Hospital de la Paz de Madrid en 1994; dos niños fueron sometidos a THDV a partir de sendos sectores laterales izquierdos[206].

Actualmente siete equipos quirúrgicos españoles realizan THDV y en total, desde 1993 hasta Diciembre de 2013, el RETH (Registro Español de Trasplante Hepático) tenía recogidos 343 trasplantes hepáticos de donante vivo realizados (160 adultos / 183 infantiles). Ello corresponde a un 1.6% del total de trasplantes hepáticos realizados durante el mismo período (21,516 total). En el año 2013 se realizaron en España 23 THDV repartidos en 6 centros: 13 receptores infantiles y 10 adultos(Fig. 44).

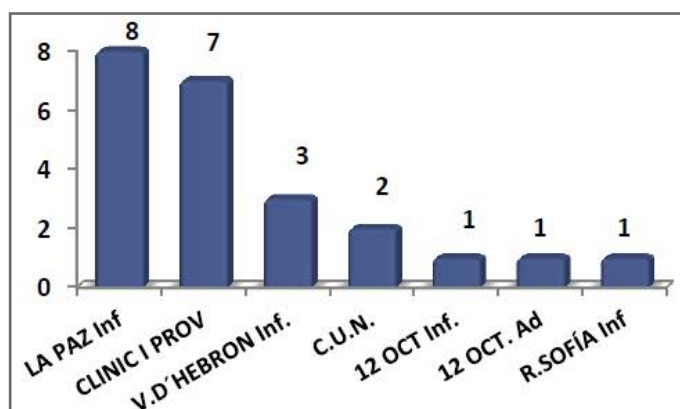


Figura 44: Actividad por centros del trasplante hepático de donante vivo en España en 2013.

Modificado de Memoria de Trasplante hepático ONT 2013

El escaso número de procedimientos en comparación con el resto de países puede ser explicable por varios motivos.

En primer lugar, y como han apuntado recientemente Vagefi et al[207], la implantación de un programa de donante vivo depende fundamentalmente de la disponibilidad de donantes cadavéricos. Teniendo en cuenta que España cuenta con la tasa más elevada del mundo en materia de donación de órganos, es lógico comprender la lenta consolidación de esta técnica.

En segundo lugar, se debe en parte a que la aplicabilidad de un programa de donante vivo entre adultos es baja, como ya argumentó el grupo del Hospital Clinic en 2005. Las causas principales parecen encontrarse en relación con el receptor: sólo el 17% de los receptores evaluados para el THDV serán finalmente trasplantados, bien por determinadas condiciones propias del paciente (50%), bien por negativa a recibir el órgano de un familiar (30%) [208]. La situación ha cambiado poco con el paso de los años, y así en 2011 Martínez-Alarcón et al[209] encontró que, a pesar de que la población española tiende estar a favor de la donación en vivo, sólo un 39% de los pacientes en lista estaría dispuesto a recibir un injerto de donante vivo.

En tercer lugar, la implantación del MELD tampoco ha ayudado al desarrollo del THDV: al trasplantar primero a los pacientes más graves, se ha perdido la “premura” del trasplante que justificaba la donación en vivo[210].

Y aún es más, a pesar de que el documento de consenso sobre trasplante hepático de donante vivo de 2009 establece que el trasplante de donante vivo debería ofrecerse a aquellos pacientes con una puntuación MELD superior a 12 o Child-Pugh superior a 8[211], sólo una minoría de pacientes (19% de los incluidos en

lista de espera de trasplante entre 2003 y 2005) conocen la posibilidad del THDV [209].

Por último, hay que destacar que aplicabilidad en los donantes también es baja: en la experiencia del grupo de la Clínica Universitaria de Navarra, sólo un 25% de los potenciales donantes, lo serán finalmente[211]. Las razones técnicas o mejor dicho anatómicas constituyen el argumento principal para rechazar a un potencial donante, seguido por la propia negativa del paciente, muerte del receptor o trasplante con órgano cadavérico.

El Consenso de la SETH (Sociedad Española de Trasplante Hepático) en 2011 sobre donante vivo, considera como candidatos ideales para THDV a aquellos receptores no bien priorizados por el MELD y por tanto con riesgo de fallecer en lista de espera: (cirróticos con ascitis, encefalopatía o peritonitis bacteriana) y aquellos CHC con función hepática conservada, tanto dentro de los criterios de Milán como fuera de ellos (criterios expandidos) siempre en el contexto de estudios controlados [37].

Esta última consideración es aún controvertida en cuanto a la actitud a tomar, si en estos pacientes fuera de criterio de inclusión en lista de espera de trasplante cadavérico, se produjera alguna circunstancia que obligue al retrasplante. En algunos países se desestima la posibilidad del retrasplante, mientras que en España esta opción es completamente válida.

Para la SETH, el donante vivo ideal debería tener entre 18 y 55 años, estar libre de comorbilidades y presentar una anatomía favorable. El remanente hepático del donante deberá ser >30% del total del volumen hepático del donante y al mismo tiempo permitir obtener un injerto cuyo peso sea superior al 0.8% del peso del

receptor. La legislación Española establece claramente los criterios que debe cumplir el donante vivo y expresa textualmente que *“(...) la extracción de órganos de donantes vivos se limitará a situaciones en las que puedan esperarse grandes posibilidades de éxito del trasplante y no se aprecie que se altere el libre consentimiento del donante (...)”*[213].

Desafortunadamente contamos con contadas publicaciones sobre el THDV de adulto en España. En 2005 el Hospital 12 de Octubre publicó sus resultados en 28 pacientes (22 adultos y 6 pediátricos). Seis donantes presentaron una fuga biliar y 2 tuvieron que ser reoperados. Respecto a los receptores adultos, 2 presentaron un síndrome de small for size, 5 tuvieron que ser retrasplantados y 3 fallecieron durante la hospitalización. La supervivencia actuarial estimada de injerto y receptor a los 3 años fue de 77.2 y 100% respectivamente [214].

Lo que sí ha quedado claro a través de las publicaciones Españolas al respecto, es la importancia que el volumen de THDV realizado tiene sobre los resultados. El grupo del Hospital Clinic de Barcelona publicó en 2003[215]su experiencia con los primeros 30 casos: la mitad de los receptores de la serie presentaron como complicación una fuga biliar y 9 de ellos tuvieron que ser reintervenidos. Cuatro pacientes fallecieron (2 en el postoperatorio precoz y otros dos a los 21 y 24 meses) y la supervivencia actuarial a los 18 meses de injerto y receptor fue del 92.9%. Analizado por períodos, la tasa global de complicaciones fue mayor en los primeros dos años de experiencia comparado con los dos últimos (41% vs 15%). En cuanto a los donantes, en la serie de 2003, 10 de ellos (33%) experimentaron complicaciones, principalmente biliares (20%) y 3 de ellos tuvieron que ser reintervenidos.

Diez años más tarde, estudiando de forma específica las complicaciones biliares en el receptor, el mismo grupo ha demostrado una disminución de la incidencia de las fugas biliares en su serie de 70 receptores de THDV (54.3% vs 28.6% en los primeros y últimos 35 THDV respectivamente). En esta publicación, la tasa global de complicaciones biliares (precoces y tardías) se estimó en un 57.7%, aunque ello no influyó en la supervivencia ni del paciente ni del injerto que fueron del 91.3, 78 y 7.9% y 88.4, 73.6 y 71.5%, al año, tres años y cinco años respectivamente[216].

Los resultados globales de supervivencia de THDV en España publicados por la ONT en su memoria de 2012, muestran que entre la población infantil, la supervivencia de los receptores de donante vivo es mayor que en los donantes cadavéricos, aunque no de forma significativa (supervivencia a los 5 años de 76.2% vs 72.7% $p>0.05$). Sin embargo, la supervivencia de los receptores adultos de donante vivo, a diferencia de lo publicado por la ELTR no es mejor que la de los donantes cadavéricos (supervivencia a los 5 años de 66.1% vs 67% $p>0.05$)(Fig. 45).

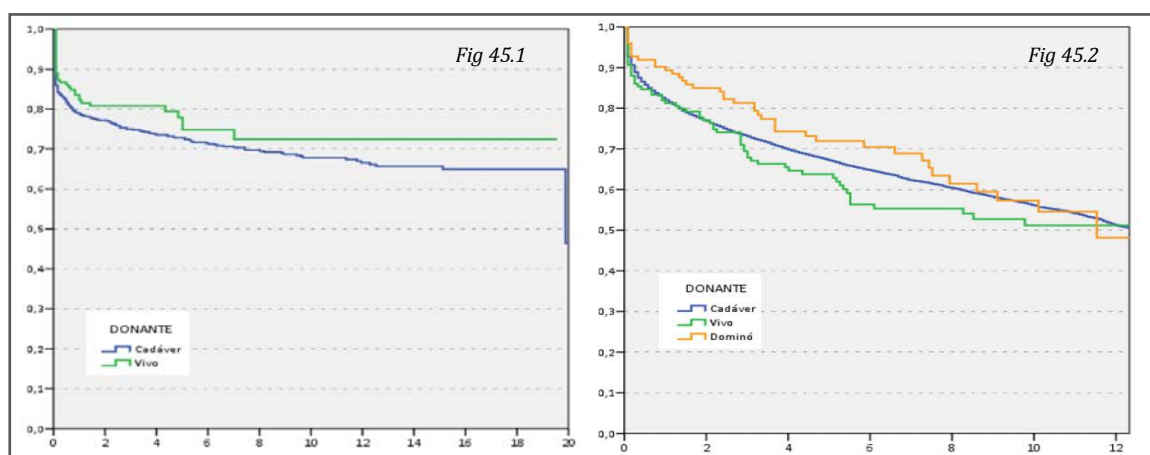


Figura 45: Supervivencia del injerto en función del tipo de donante en receptores infantiles (Fig. 45.1) y adultos (Fig 45.2). Modificado de Memoria RETH 2012

Hasta la fecha no hay documentada ninguna muerte entre los donantes vivos de hígado en España, la tasa de reintervención se cifra en 10% y la incidencia de complicaciones en un 20%.

Hacia dónde evolucionará el THDV en España es algo que ya cuestionaba el Dr. Pardo en una editorial sobre el tema publicada en 2003: *“(...) Quizá no está lejano el día en que todas las unidades de trasplante y, con ellas, las distintas administraciones de las que dependen, debemos fijar unos mínimos requisitos imprescindibles para el desarrollo de esta novedosa técnica, la única que puede tener un 200% de mortalidad. La autoexigencia de calidad, refrendada por resultados en supervivencia de los receptores de órganos de cadáver, hará que nos demos cuenta de que quizá estamos indicando más de lo que se debe. Si esto es así, la necesidad de realizar trasplantes de donante vivo disminuirá (...).”*

1.7.- RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO DE DONANTE VIVO EN EL MUNDO:

La situación del THDV varía mucho según el área geográfica a la que nos referiramos, porque el empleo de los donantes vivos depende principalmente de la disponibilidad de donantes cadavéricos.

En países como Canadá por ejemplo, se realizan más del doble de donantes vivos por millón de población que en Estados Unidos (0.8 vs 1.9 pmp), donde la tendencia es hacia una disminución del número de procedimientos en los últimos años (247 THDV en 2011). Estas cifras contrastan con las de países como Korea donde la situación es completamente inversa, ya que han pasado de realizar algo más de 30 THDV en 1997 a realizar más de 700 al año actualmente.

La situación en Europa se mantiene estable (246 donantes vivos realizados en 2012), con cierta tendencia a aumentar en los últimos años. Y en la zona del Medio Este, la situación es extremadamente variable, desde países en los que aún este procedimiento está en vías de desarrollo (por ejemplo Israel 6 casos en 2011), hasta el caso de Turquía, en donde el THDV representa el 60% de todos los trasplantes realizados (623 THDV en 2011 según datos de la Newsletter).

En Australia y Nueva Zelanda en 2011 suman 10 los THDV realizados (de los 245 trasplantes en total) y en toda Latinoamérica, de los casi 2400 trasplantes, 178 (7,5%) fueron THDV.

Analizaremos a continuación en profundidad la situación en Asia, América del Norte y Europa.

1.7.1.- ASIA:

La extrema escasez de donantes cadavéricos en la población Oriental ha sido el motor fundamental del desarrollo del THDV.

Ha sido precisamente la necesidad impuesta de aumentar el pool de donantes, lo que ha llevado a los países Asiáticos a ser pioneros en el desarrollo de nuevas y complejas técnicas en el THDV. En 1994 se realizó en Japón el primer THDV con injerto izquierdo para receptor adulto y en 1996 se realizaba en China el primer THDV con injerto derecho. El mismo año, el grupo de Korea, conscientes de la importancia del drenaje venoso del injerto, incluyeron por primera vez la vena suprahepática media en el injerto y en 1998 fueron los primeros en realizar la reconstrucción de las venas tributarias de la vena suprahepática media en caso de injertos derechos que no incluían dicha vena. En el año 2000 y con el doble fin de disminuir el riesgo del donante y evitar la insuficiencia del injerto, realizaron el primer “dual graft” es decir: dos injertos izquierdos de dos donantes diferentes son implantados en el mismo receptor, obteniendo resultados de supervivencia equivalentes a los THDV con injerto derecho y logrando así aumentar el número de donantes hasta en un 20%[18]. La más reciente innovación ha sido la puesta en marcha hace diez años de un programa de intercambio de donantes con el fin de disminuir las complicaciones derivadas de un trasplante no compatible y al mismo tiempo expandir el pool.

Con centros como el Asan Medical Center en Korea que realizan más de 300 THDV al año y más de 2800 procedimientos realizados en total (constituye la mayor serie unicéntrica a nivel mundial) y registros multicéntricos de más de 1800 pacientes en Japón, Asia es a día de hoy el modelo a seguir en materia de THDV,

obteniendo resultados excelentes con supervivencias globales del receptor entre el 78.7% y el 94% a los 5 años[18,217].

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la indicación de trasplante más frecuente en Asia es el VHB (77% de las indicaciones) a diferencia de Europa y América donde predomina el VHC (mientras que en países como Korea representa algo menos del 5%), y es bien conocida la implicación del VHC en la pérdida del injerto. La supervivencia reportada de los pacientes tumorales es comparable a aquellos trasplantados por hepatopatía no tumoral, siempre y cuando se encuentren dentro de los criterios de Milán.

A pesar del gran volumen de pacientes, las complicaciones del receptor continúan siendo elevadas y llegan a alcanzar casi el 49% según algunas series coreanas, siendo la complicación biliar la más frecuente (26%)[217]. La mortalidad global del receptor se sitúa en el 4.8% según las series más largas[218].

En el donante las complicaciones se estiman en un 10%, siendo más frecuentes en caso de donación del lóbulo derecho, frente al lóbulo izquierdo y al sector lateral izquierdo[219], si bien es cierto que se ha experimentado una disminución importante a medida que los programas han ido adquiriendo experiencia. Según el Registro Nacional Japonés, hasta 2009, se había producido una sola muerte entre los más de 3560 donantes[220].

1.7.2.- EEUU:

El primer THDV en EEUU se realizó en 1989 [11] y hasta el año 2000, la técnica se popularizó de tal forma, que hasta esa fecha 49 centros en todo el país habían realizado al menos un THDV y tan sólo el 11% de los centros de trasplante hepático en EEUU no habían realizado o no pensaban realizar un THDV[221].

Con la publicación de las 2 primeras muertes de donantes en 2001 y 2002, el entusiasmo inicial disminuyó hasta tal punto que en el estado de Nueva York, el “Committee on Quality Improvement in Living Liver Donation” recomendó evitar el THDV en pacientes con MELD por encima de 25 [21,22]. Desde entonces la práctica de esta técnica ha ido en descenso en EEUU(Fig.46)al mismo tiempo que han ido aumentando el número de trasplantes con donantes cadavéricos: entre 2003 y 2009 el THDV disminuyó un 30% (de 241 THDV en 2003 a 159 realizados en 2009), frente a un incremento del 15% de los trasplantes de donante cadavérico (de 4035 en 2003 a 4615 en 2009)[207]. Este hecho es explicable en parte, por la implementación de programas como el donante en asistolia, la aceptación creciente de donantes de criterios expandidos y la implantación del MELD que permite la adjudicación del órgano al paciente más adecuado.

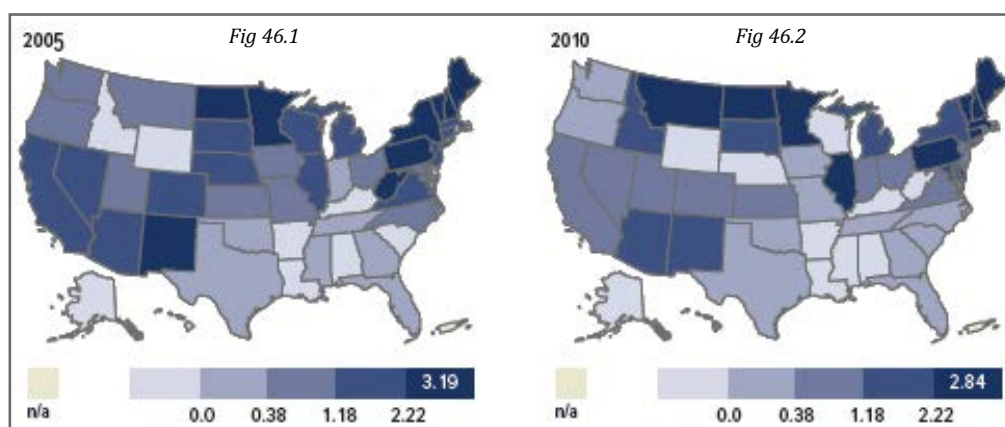


Figura 46: Tasa de trasplante hepático de donante vivo pmp en EEUU en 2005 (Fig 46.1) y 2010 (Fig. 46.2).
Modificado de OPTN&SRTR 2012

Actualmente el THDV se encuentra en fase de “meseta” y representa el 5.1% de todos los trasplantes hepáticos realizados, es decir aproximadamente unos 2.8 pmp o 250 procedimientos al año (lo que supone la mitad que hace una década). Existe además una gran variabilidad entre los distintos estados Norteamericanos.

Con el fin de estandarizar el proceso de evaluación del donante, el otorgamiento de consentimiento y establecer los parámetros de calidad del procedimiento, la UNOS recoge todos los datos de donantes y receptores de THDV de EEUU.

El A2ALL es un estudio prospectivo que recoge la actividad en THDV de 9 centros de gran volumen repartidos por Norteamérica y, que como se demostró en 2011 refleja fielmente los resultados a nivel nacional[222]. Sus publicaciones periódicas permiten conocer la situación actual y los resultados del THDV en EEUU.

La experiencia del centro trasplantador, se repite a lo largo de las publicaciones del A2ALL como factor determinante en el pronóstico tanto del donante como del receptor. Un estudio caso-control en 2008 que analizó las complicaciones de receptores de donante vivo y donante cadavérico, demostró que los primeros sufrían mayor número de complicaciones (principalmente biliares) y que esta cifra disminuía de forma inversamente proporcional al aumento de experiencia de los centros. La edad avanzada del receptor y un tiempo prolongado de isquemia, también se identificaron como factores de riesgo de mortalidad en el receptor[223]. En 2011, la experiencia del centro también se reveló como factor de riesgo de supervivencia de injerto y receptor[222] (*Fig. 47*).

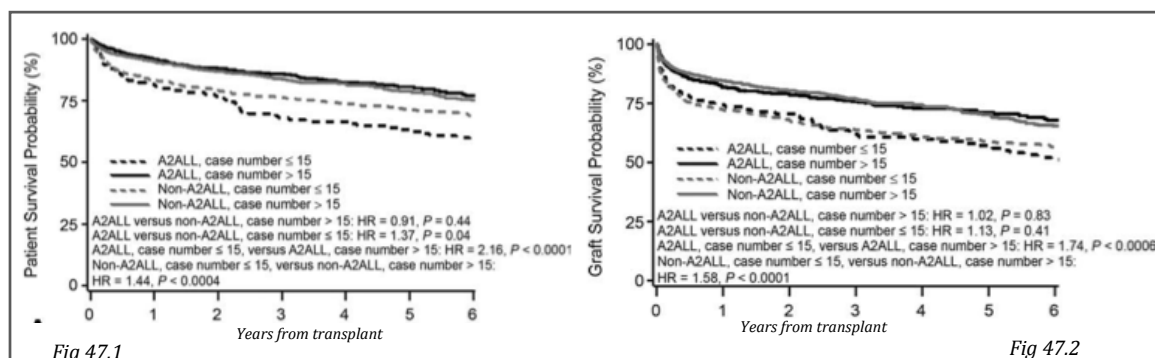


Figura 47: Supervivencia de paciente (Fig.47.1) y receptor (Fig. 47.2) de THDV según la experiencia del centro.

Modificado de Olthof et al 2011

La importancia de la morbilidad del donante ha sido ampliamente estudiada en la población estadounidense. En 2008 se estimó que el 21% de los donantes vivos hepáticos sufrían al menos una complicación y el 17% dos o más, en su mayoría complicaciones grado I o II de Clavien, con una tasa de mortalidad del 0.8%[224]. Las complicaciones parecen menores en caso de hepatectomía izquierda en el donante.

A colación de todo lo anterior y en búsqueda de una mayor seguridad del donante -que al fin y al cabo debe ser la prioridad del procedimiento- destaca que en EEUU el empleo de injertos izquierdos ha ido in crescendo en los últimos años(Fig.48.). A pesar de haberse asociado en el receptor, según los datos de la UNOS, a una mayor incidencia de complicaciones principalmente del síndrome de “small for size”, con una tasa de retrasplante del 20%[225].

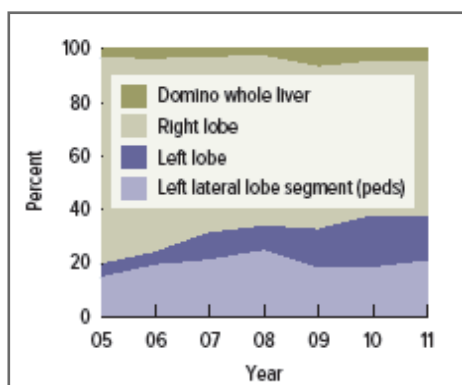


Figura 48: Evolución en el tiempo del tipo de injerto en Donante vivo (incluido dominó) en EEUU (Período 2005-2011)

Modificado de OPTN&SRTR 2012

1.7.3.- EUROPA:

En Europa el THDV fue introducido a principios de 1990 (Alemania en 1991, Francia y Bélgica en 1993, Gran Bretaña y España en 1994) e inicialmente era una técnica realizada exclusivamente en grandes centros.

Al igual que en otras partes del mundo, el interés por el THDV fue “in crescendo”, hasta la publicación de los primeros casos de fallecimientos de donantes. Desde entonces, la realidad es que el número de procedimientos ha disminuido o al menos se ha estabilizado en Europa. Sirva como ejemplo lo ocurrido en Italia, donde el número de THDV ha descendido desde 34 en 2002 (3.9% del total), hasta 13 en 2010 (1.3% del total)[226].

A pesar de ello, el interés por el THDV sigue vigente y actualmente existen en Europa 28 programas de trasplante hepático de donante vivo, con clara superioridad numérica en la zona noroeste de Europa (19 programas), seguida por el este y la zona mediterránea (7 y 2 programas respectivamente)[227].

El número de procedimientos realizados por millón de habitantes también es muy variable según el área geográfica: en el último año según los datos de Newsletter, mientras que en Francia e Italia fue de 0.2pmp , en Alemania fue de 0.9 pmp o en, en Bélgica de 3.2 pmp y en Turquía del 8.3 pmp.

Llama la atención también que el volumen de THDV realizado por cada uno de los equipos es limitado: la mayor parte de los centros Europeos (dos tercios) realizan menos de 5 THDV al año, y el resto de centros no superan los 25 casos en total[227]. A pesar de ser bien conocida la importancia de la curva de aprendizaje en este técnica a la hora de garantizar la seguridad del donante en primer término, las cifras

europeas publicadas en 2003 muestran un tasa de mortalidad del donante del 0.8% y una tasa de complicaciones del 17.8%[228]similares a las publicadas por el A2ALL, que recordemos, recoge la experiencia de 9 centros de alto volumen en EEUU.

En total desde 1988 hasta diciembre de 2012, según los últimos datos del ELTR, se habían realizado en Europa 5216 THDV[41], que constituyen aproximadamente el 4.9% de la totalidad de trasplantes hepáticos durante ese período.

Los resultados del THDV a nivel Europeo son satisfactorios y la supervivencia a largo plazo del injerto procedente de donante vivo parece superior a la obtenida con el resto de injertos(*Fig.49*).

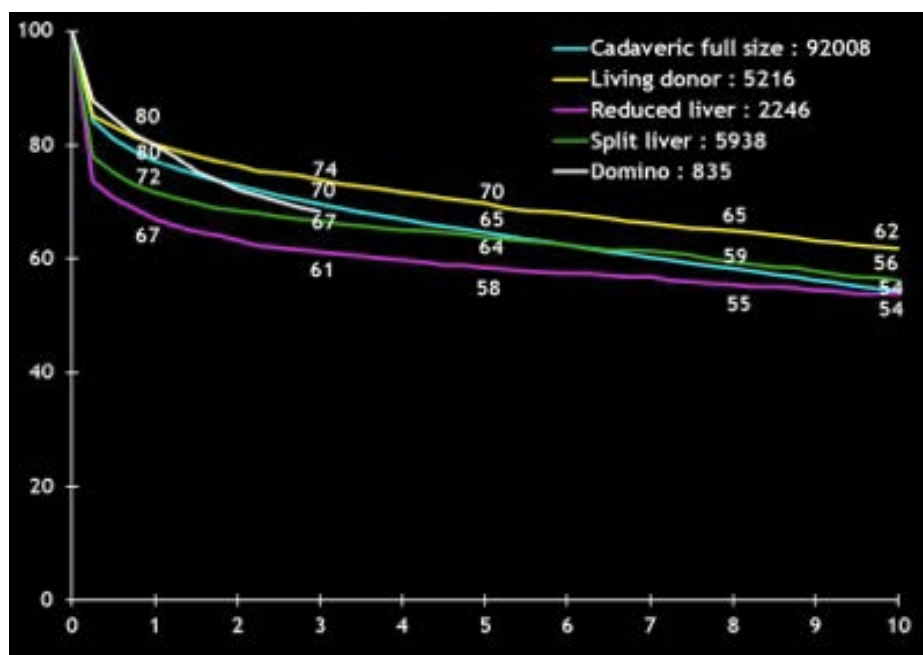


Figura 49: Supervivencia del injerto según tipo de injerto en Europa (Período 01/1988-12/2012).

Modificado de ELTR 2013

1.8.- ASPECTOS TÉCNICOS DEL TRASPLANTE DE HÍGADO DE DONANTE VIVO:

1.8.1.- SELECCIÓN DEL DONANTE:

1.8.1.1.- Contraindicaciones absolutas y relativas:

La selección del donante es crucial para la realización de un trasplante de hígado de donante vivo. El objetivo principal del proceso de evaluación es garantizar la seguridad del donante y ello se consigue descartando a aquellos candidatos con un riesgo aumentado de morbi-mortalidad, al mismo tiempo que se ha de asegurar que el injerto que se obtendrá será el adecuado para el receptor.

Desde el inicio del THDV, la aceptación de potenciales donantes ha disminuido significativamente; hoy en día, se estima que sólo la mitad de los pacientes evaluados son finalmente aceptados como donantes reales[229,230]. La tasa más alta de rechazo se encuentra en Europa y la más baja en Asia[159].

El perfil del donante vivo es un paciente entre 18 a 60 años, ABO compatible o idéntico, sin hepatopatía conocida y sin comorbilidades importantes asociadas.

La presencia de diabetes controlada con dieta y la hipertensión arterial moderada de buen control, no constituyen contraindicaciones para la donación[231]. La obesidad del donante tampoco constituye una contraindicación absoluta ($IMC < 35-40 \text{ kg/m}^2$)[232], sin embargo, el riesgo de la presencia de esteatosis en el injerto que pueda comprometer su función, hace que la mayor parte de los grupos descarten al donante si la esteatosis estimada supera el 10%, aunque hay quien acepta hasta un 30%, pues se ha demostrado la regresión de la esteatosis al cabo de varios días del trasplante[233].

Respecto de las consideraciones anteriores, cabe destacar la variabilidad existente intercentro a la hora de establecer los límites aceptables tanto de edad, IMC, diabetes y esteatosis. En Europa por ejemplo, sólo el 57% de los centros establecen en 60 años la edad límite y el 60% considera como contraindicación la presencia de diabetes mellitus tipo I. En cuanto a la obesidad los criterios son algo más uniformes y así, el 79% contraindica la donación si el IMC es superior a 35kg/m² y el 89% si es superior a 40[227].

En lo que sí existe un claro consenso es en considerar como contraindicaciones absolutas, la presencia de enfermedades subyacentes que supongan un aumento del riesgo de complicaciones, como la enfermedad coronaria o cerebrovascular, serología positiva de hepatitis, presencia de hepatopatía, la ya comentada esteatosis macrovesicular superior al 30%, insuficiente remanente hepático en el donante o volumen insuficiente del injerto y determinadas anomalías de la anatomía biliar (por ejemplo conductos izquierdos que desemboquen en el conducto derecho)[230].

1.8.1.2.- Evaluación clínica del donante

La evaluación del donante comienza con un análisis psico-social para asegurar su libre decisión y voluntad durante el proceso de donación, así como para confirmar que comprende y asume los riesgos y beneficios del procedimiento. La importancia del consentimiento informado del donante es una constante en la literatura científica [234].

Los exámenes médicos incluyen determinaciones de serologías virales, así como toda una batería de test destinados a descartar la presencia de hepatopatía. La

realización de una biopsia hepática es un tema discutido. Hay quien la realiza de forma rutinaria y hay quien lo hace en pacientes seleccionados y bajo determinados criterios (IMC elevado, aspecto esteatósico del órgano en las pruebas de imagen...), alegando que la rentabilidad de la prueba es inferior al riesgo que puede conllevar[229, 235].

Una vez descartada cualquier contraindicación médica, los dos puntos clave a la hora del proceso de selección son: la evaluación de la anatomía vascular y biliar y la estimación del tamaño del injerto.

1.8.1.3.- Estudio anatómico del donante e implicaciones en la intervención del receptor:

El estudio anatómico se realizaba clásicamente mediante la angiografía y la CPRE (colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica), pero gracias al avance de las técnicas de imagen, estos métodos invasivos han sido relegados a situaciones muy concretas o ante caso de duda. Actualmente el angio-TAC y colangio-RMN son las técnicas de elección[236,237].

Anatomía biliar

El conocimiento detallado de la anatomía biliar es fundamental pues sólo en un 60% de los pacientes existe una anatomía biliar modal y se han descrito hasta 10 modificaciones anatómicas sólo en el lóbulo hepático derecho.

El grupo de Nimura[238]publicó en 2004 un estudio sobre la anatomía biliar específicamente enfocado a la importancia de la reconstrucción biliar en el donante vivo(*Fig.50*).

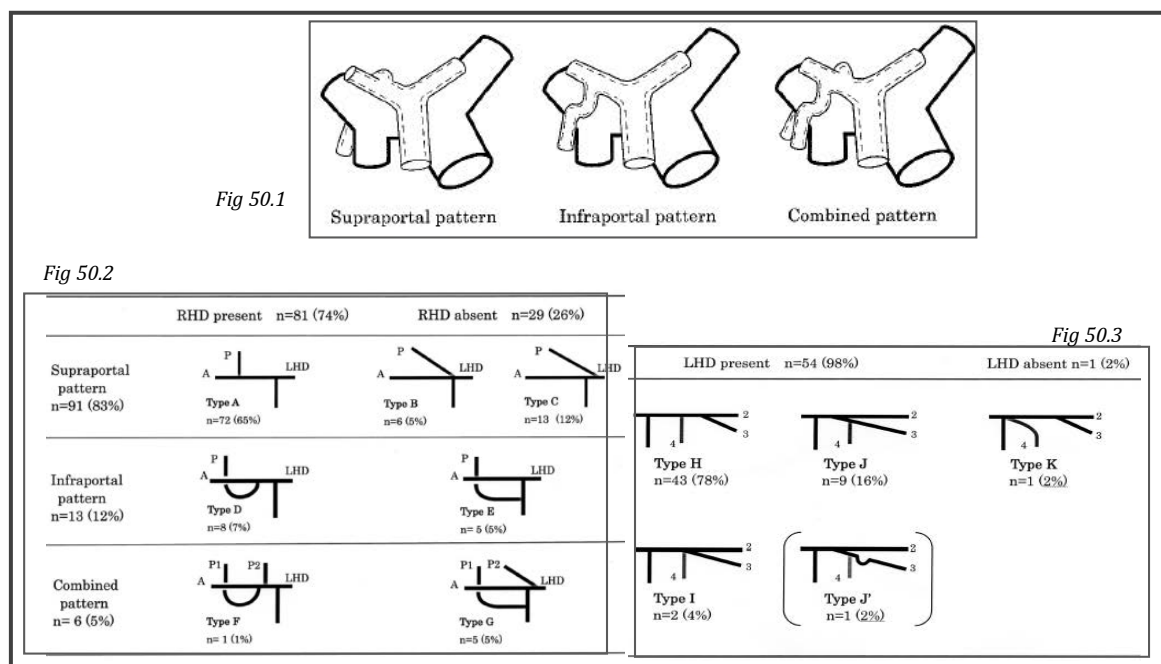


Figura 50: Modificaciones anatómicas de la vía biliar en el confluente (Fig. 50.1), en el lóbulo hepático derecho (Fig. 50.2) y en el lóbulo hepático izquierdo (Fig. 50.3).

Modificado de Ohkubo et al Ann Surg 2004

Se describieron fundamentalmente 3 tipos de confluente biliar derecho: supraportal, infraportal y combinado que a su vez clasificaron en varios subtipos. En el 26% de los hígados estudiados, no existía como tal un conducto hepático derecho. De igual forma, estudiaron las modificaciones de confluencia de los conductos izquierdos (5 tipos) y constataron la ausencia del conducto hepático izquierdo como tal en el 2% de los casos.

La importancia de la variabilidad anatómica y de la posible ausencia de conductos principales biliares que se ha comentado anteriormente, radica en la potencialidad de lesión biliar en el donante y en la necesidad de realizar anastomosis biliares de alto riesgo en el receptor por imposición anatómica: (anastomosis con conductos biliares de pequeño calibre, plastias biliares y/o anastomosis biliares múltiples) que se asocian a una tasa no desdeñable de complicaciones en forma de

fugas y estenosis, que constituyen el talón de Aquiles del THDV tanto en el donante como en el receptor.

La incidencia de complicaciones biliares en el receptor es elevada pero variable en la literatura (4.7-18.2% de fuga biliar y 8.3-31.7% de estenosis biliares y algunos grupos han demostrado que disminuye a medida que aumenta la experiencia del programa de THDV[239]y que correctamente manejadas, no parecen repercutir sobre la supervivencia[216]. Parece que su incidencia es mayor en caso de injerto derecho y que está influenciado por el tamaño del ducto biliar anastomosado. Así, el diámetro inferior a 4mm se asocia a un riesgo más elevado de estenosis en caso de anastomosis biliar termino-terminal, por lo que en estas situaciones la mejor opción técnica es la realización de una hepático-yeyunostomía. Si el tamaño es mayor, no existen diferencias entre las distintas opciones técnicas[240].No hay que infravalorar tampoco la importancia de los pequeños canalículos aberrantes que por ejemplo crucen de uno a otro lóbulo, ya que pueden también suponer una importante fuente de morbilidad por el desarrollo de fístulas biliares de difícil resolución.

En cuanto a la incidencia de estas complicaciones en el donante, las cifras son también variables. Frente a un 3% reportado en la serie multicéntrica japonesa en 2009 con más de 3500 donantes[16], encontramos los resultados del A2ALL publicados recientemente, con una incidencia del 8.7% en sus 740 donantes. Según los resultados de este grupo, la cifra no disminuyó al adquirir los equipos mayor experiencia [241].

Anatomía arterial

El conocimiento de la anatomía vascular arterial es un punto crítico del trasplante, puesto que la existencia de complicaciones a nivel de la anastomosis arterial en el receptor puede acabar derivando en la pérdida del injerto.

Entre un 25-45% de los donantes presentarán anomalías de la vascularización arterial hepática; la clasificación de Michels[242] distingue hasta 9 modificaciones de la normalidad(Fig.51).

La presencia de modificaciones anatómicas suele implicar la necesidad de realizar en el receptor reconstrucciones arteriales o incluso anastomosis múltiples con el consecuente incremento de riesgo de complicaciones. El empleo de la microcirugía ha ayudado a minimizar las complicaciones arteriales en el THDV, en especial la trombosis cuya incidencia se estima inferior al 2%[243].

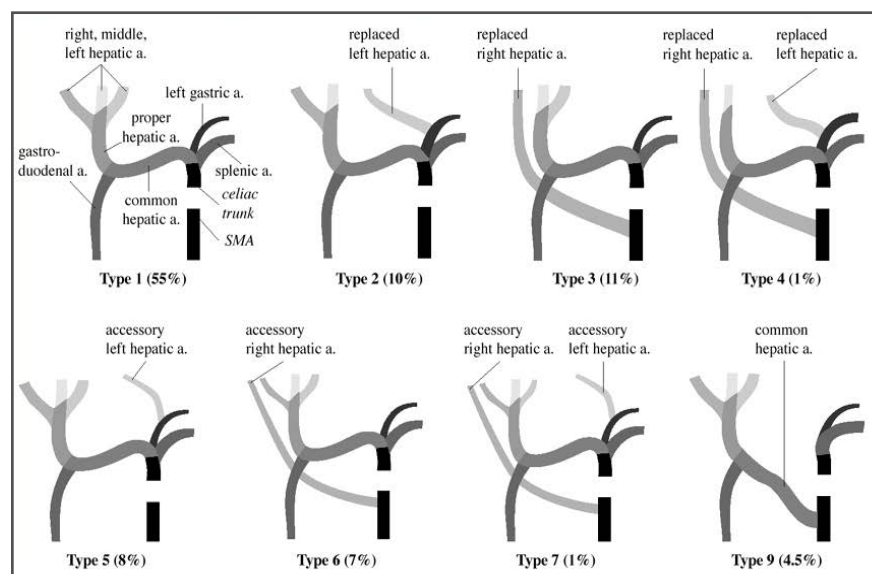


Figura 51: Variaciones anatómicas de la vascularización arterial hepática.

Modificado de Michels et al 1996

En el caso de los THDV con injerto izquierdo, los vasos son de calibre aún más pequeño y la incidencia de complicaciones parece mayor que en el caso de injerto derecho. Sin embargo, un estudio preoperatorio exhaustivo del donante permitirá realizar una planificación prequirúrgica que permita realizar anastomosis óptimas en el receptor, como describió el grupo de Taiwan[244] en el caso de la presencia de dos pequeñas ramas izquierdas de la arteria hepática que vascularizan la totalidad del lóbulo izquierdo. Identificada esta variación de forma preoperatoria, permite realizar en el donante, la resección arterial del segmento comprendido entre la rama derecha de la arteria hepática y la arteria hepática propia, con re-anastomosis posterior. De esta forma, el injerto izquierdo contará con una arteria de calibre adecuado en vez de dos de pequeño tamaño para su implante en el receptor (Fig. 52).

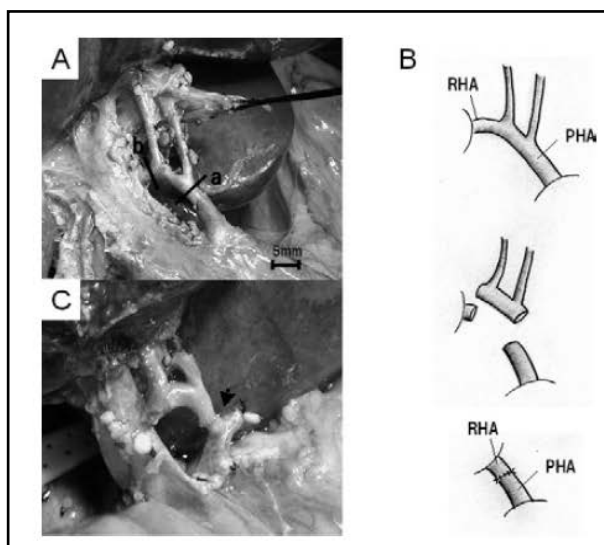


Figura 52: Opción técnica en el donante en caso de vascularización arterial atípica del lóbulo hepático izquierdo.

Modificado de Takatsuki et al 2006

Anatomía portal

La anomalía anatómica portal más frecuente es la trifurcación portal. En este caso, debido a la ausencia de rama portal derecha como tal, el injerto derecho contará con dos orificios portales correspondientes a los sectores anterior y posterior.

Se han propuesto múltiples opciones de reconstrucciones vasculares portales en estos casos para lograr así una anastomosis satisfactoria en el receptor [245](Fig.53).

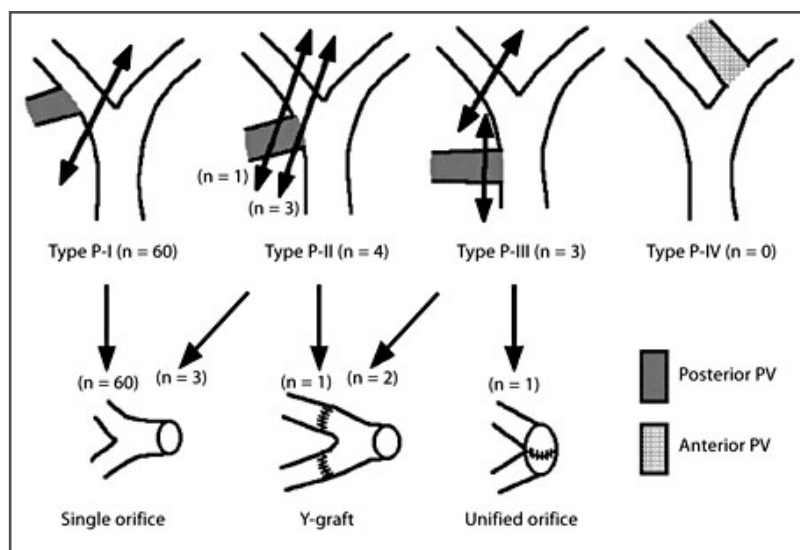


Figura 53: Opciones técnicas de reconstrucción vascular portal en el receptor en caso de vascularización portal atípica. Modificado de Ikegami et al 2008

La incidencia de complicaciones portales no está bien reportada en la literatura, pero son más frecuentes en caso de THDV con receptor pediátrico por el menor calibre de los vasos y/o por la discrepancia de calibre entre ambos. La incidencia de estenosis y trombosis portal en este rango de edad se estima en un 3% y 4% respectivamente [246].

Anatomía de las venas suprahepáticas (VSH):

La importancia de la VSH media (su inclusión o no en el injerto) y de la reconstrucción (o no) de sus venas tributarias en el caso de los THDV de injerto derecho será discutido más adelante. Hay descritas múltiples técnicas de reconstrucción venosa: anastomosis termino-lateral entre la VSH del donante y la VCI del receptor, la creación de un ostium común entre la VSH media (VSHM) e izquierda

del receptor para realizar la anastomosis termino-terminal con la VSH derecha (VSHD) del donante y la llamada “anastomosis triangular” que anastomosa de forma termino-terminal las VSH de donante y receptor[247, 248].

La incidencia de complicaciones venosas también es más frecuente en niños y su incidencia oscila entre el 5.3 en el THDV hasta un 12.9% en las series de injertos reducidos[246].

1.8.1.4.- Estudio volumétrico:

La reconstrucción volumétrica permitirá la determinación del volumen del injerto y es en este punto dónde reside el éxito del THDV. La masa hepática ha de ser suficiente para el donante y suficiente para el receptor[249], pues en caso contrario podría producirse el llamado “small for size syndrome”, una situación de fallo primario hepático caracterizado por la presencia de ascitis, ictericia y congestión hepática que se asocia a serias complicaciones sépticas y alta tasa de mortalidad[250]y cuyo riesgo, es inversamente proporcional al tamaño del injerto.

Existen varios métodos de estimación del tamaño del injerto respecto al tamaño del receptor. El primero de ellos es el GBWR, que expresa la fracción que representa el volumen del injerto respecto del peso corporal del receptor[250]. La recomendación clásica de mantener su valor por encima de 0.8 se basa en la experiencia inicial de los grupos asiáticos. Estudios más recientes, han demostrado que siempre que el GBWR se encuentre dentro de los rangos aceptados (0.6-0.8), el tamaño del injerto no debería determinar la selección del donante, ni excluir la posibilidad del THDV, pues no parece influir en la supervivencia a corto y largo plazo del paciente y del injerto[251].

El segundo método de estimación volumétrica es el GSVLR (graft to standard volume liver ratio), que expresa la relación existente entre el volumen del injerto y el volumen estándar teórico del hígado del receptor [252]. El valor recomendado del GSVLR es alrededor de 40%[253]. Sin embargo hay autores que consideran esta medición imprecisa, porque se trata de una estimación volumétrica indirecta y prefieren mantenerlo por encima del 50% para asumir el margen de error inherente a dicha medición[254], ya que a partir de esta cifra el injerto puede ser considerado como un órgano completo. Por debajo del 40% se hablará de “small for size graft” y aunque algunos autores rechazan prácticamente de forma sistemática cualquier injerto con GSVLR por debajo del 30%[249], hay series con resultados satisfactorios[255]. El interés radica en que, al disminuir el tamaño del injerto, se podría aumentar de forma importante el pool de donantes vivos disminuyendo al mismo tiempo su morbilidad[256].

1.8.2.- INTERVENCIÓN DEL DONANTE:

A través de una laparotomía media o subcostal se accede a la cavidad abdominal. El primer paso consiste en completar la colecistectomía para a continuación realizar una colangiografía transcística que permita estudiar de forma más directa la anatomía biliar. La realización de una ecografía intraoperatoria permite confirmar la anatomía vascular y determinar el plano de transección.

Se han descrito numerosos métodos de transección parenquimatosa y ninguno de ellos parece superior a otro[257]. La realización o no de la oclusión vascular (Maniobra de Pringle) es un tema discutible. Mientras algunos autores afirman que aumenta el daño isquémico en el injerto, otros confirman la existencia

de un efecto protector de “preacondicionamiento isquémico”. La realidad es que disminuye las pérdidas hemáticas durante la hepatectomía en el donante, pero no parece modificar la función hepática ni del donante ni del receptor [258, 259].

1.8.2.1.- Donación del lóbulo hepático derecho (sV-VIII):

El injerto habitualmente utilizado para el THD en adultos contiene los segmentos V al VIII del lóbulo hepático derecho, que constituyen aproximadamente un 50-60% del volumen hepático total. La mayor parte de los equipos realizan la hepatectomía en el plano que transcurre a la derecha de la VSHM de tal forma que ésta permanece en el receptor con el fin de asegurar drenaje venoso óptimo. El hecho de incluir o no la VSHM en el injerto derecho, es el mayor tema de controversia en lo que a la técnica quirúrgica del THD de lóbulo derecho se refiere (Fig. 54).

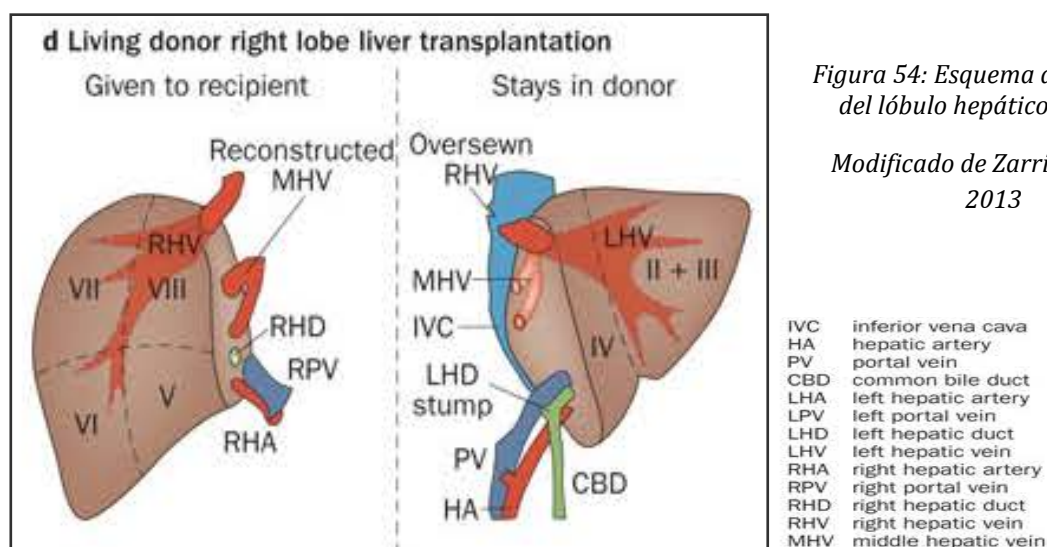


Figura 54: Esquema de donación del lóbulo hepático derecho.

Modificado de Zarrinpar et al 2013

Algunos grupos asiáticos recomiendan incluir de forma sistemática la VSHM en el injerto [260] con el fin de incrementar el tamaño del injerto y optimizar el drenaje venoso en el receptor. Según sus conclusiones, resulta esencial para lograr una función óptima del injerto y asegurar la supervivencia del paciente.

Los detractores de esta técnica, aún reconociendo que la inclusión de la VSHM resulta más seguro para el receptor, priman por la seguridad del donante y consideran que supone un riesgo añadido de remanente insuficiente, por la extensión de la hepatectomía y, de congestión, principalmente del segmento IV[261].

Sin embargo, las mismas consideraciones existen en el receptor: el tamaño del injerto será menor y, además el hecho de no incluir la VSH media supone un riesgo de congestión del sector anterior (sV y VIII) por falta de drenaje venoso. No obstante, parece que siempre que la masa del injerto sea adecuada, la congestión inicial es un fenómeno bien tolerado en el período postoperatorio precoz y reversible una vez regenerado el injerto[262].

La indicación de una u otra modalidad, debe de ser individualizada pues existe gran variabilidad en cada pareja donante-receptor. Distintos grupos han propuesto algoritmos que ayuden a optar por una u otra técnica, basados en criterios anatómicos, en el grado de esteatosis y en los ratios calculados en injerto, tanto del donante como del receptor[254]. Además de los cálculos de ratio, se han empleado reconstrucciones tridimensionales, que permiten determinar la dominancia derecha o media del drenaje venoso del sector anterior para la toma de la decisión de incluir o no la VSH media en el injerto. Siguiendo este algoritmo, el grupo de Kyoto ha presentado resultados satisfactorios en más de 200 THDV[249].

La necesidad o no de reconstrucción de las venas tributarias de los segmentos V y VIII también supone un tema controvertido. Algunos autores justifican su reconstrucción por el riesgo de congestión venosa grave y no reversible del sector anterior que puede traducirse en disfunción del injerto y complicaciones

sépticas[263,264]. Además esta congestión parece influir de manera negativa en la regeneración futura del injerto[265].

Los partidarios de la no reconstrucción, alegan que las venas tributarias ligadas se repermeabilizan a través de colaterales y de la puesta en marcha de un mecanismo de redistribución, de tal forma que su flujo acaba siendo dirigido hacia la VSHD[263]. Además, al tratarse de un sistema venoso de baja presión, la trombosis en estos vasos es frecuente y su reconstrucción supone una mayor dificultad técnica y un tiempo operatorio más largo [266].

Algunos grupos han publicado sus algoritmos decisionales a la hora de realizar o no reconstrucción. Hay quien propone maniobras intraoperatorias que tratan de estimar el grado de repercusión de la congestión[267]y quien se guía por el tamaño de la vena, para indicar su reconstrucción, superior a 5mm[268]o 7mm[269]. Tampoco existe consenso sobre el tipo de injerto más adecuado, aunque el empleo de prótesis artificiales está muy extendido[270].

1.8.2.2.- Donación del lóbulo hepático izquierdo:

En algunas circunstancias puede utilizarse un injerto izquierdo formado por los segmentos II, III y IV, que constituye aproximadamente un tercio del volumen hepático total(*Fig.55*).

Las bases teóricas que apoyarían la utilización de injertos izquierdos en adultos son varias. En primer lugar desde el punto de vista técnico, en comparación con el hígado derecho, el lóbulo izquierdo suele presentar modificaciones anatómicas con menor frecuencia. Además, la realización de una hepatectomía izquierda en el

donante se asocia a una menor morbilidad que la hepatectomía derecha (18.8 vs 44.2%) [271]. En segundo lugar, el número de receptores adultos que podrían beneficiarse de la utilización de un injerto izquierdo supera con creces el número de receptores pediátricos, por lo que interesa enormemente implementar su utilización.

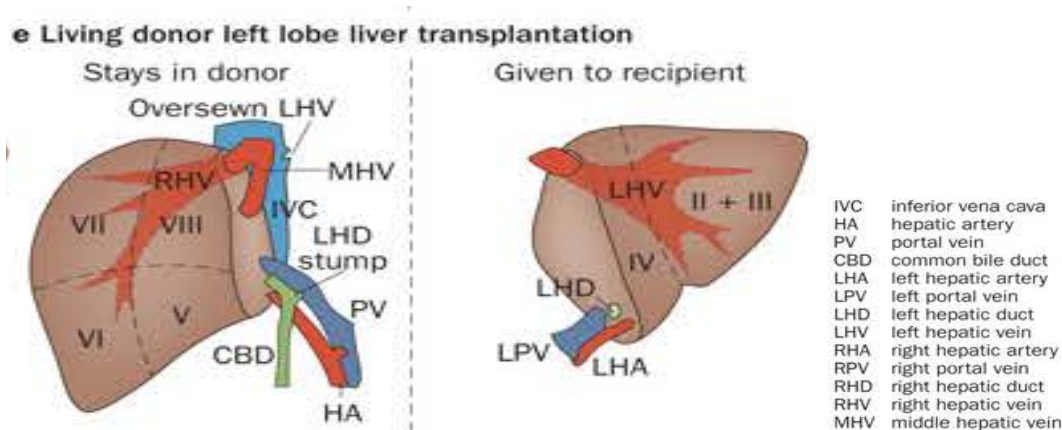


Figura 55: Esquema de donación del lóbulo hepático izquierdo.

Modificado de Zarrinpar et al 2013

Según el grupo de Hong-Kong, y basados en un ratio de beneficio de donante y receptor, en comparación con el THDV de injerto derecho, el empleo de injertos izquierdos podría multiplicar por 5 el número de potenciales receptores. Sin embargo, su argumentación al respecto resulta quizás discutible desde el punto de vista ético. En base a la tasa de mortalidad de cada tipo de hepatectomía en el donante y a la supervivencia a largo plazo del receptor, estiman cuánto representaría la muerte de un donante de hígado izquierdo o de hígado derecho en el número de receptores que podrían ser trasplantados. Así, asumiendo una mortalidad derivada de la hepatectomía izquierda en el donante del 0.1%, y una supervivencia a largo plazo en el receptor del 80%, la muerte de un donante de hígado izquierdo supondría salvar la vida de 800 receptores. Mientras que con un 1% de mortalidad en los donantes de hígados derechos y la misma supervivencia del receptor, la

muerte de un donante de hígado derecho supondría salvar la vida a sólo 160 receptores.

Los injertos izquierdos de THDV están indicados en receptores de pequeña talla (peso<50kg) o adolescentes y se han llevado a cabo principalmente en grupos asiáticos con resultados excelentes. En la serie de Soejimaa et al[272], con más de 100 THDV con injerto izquierdo, los resultados de supervivencia fueron comparable a injertos de mayor tamaño, sin embargo reportaron una tasa no desdeñable de small-for-size syndrome (SFSS) del 22.5% (principalmente en pacientes con hipertensión portal y con una puntuación Child-Pugh mayor de 5), pero que sólo supuso la pérdida del injerto en 3 pacientes.

En una serie multicéntrica norteamericana de THDV de injerto izquierdo, los resultados de supervivencia de injerto y receptores también fueron satisfactorios (81% y 87% respectivamente), llamando especialmente la atención sobre la importancia de la modulación del flujo portal para evitar el SFSS en este tipo de injertos [273], tema que abordaremos a continuación.

Monitorización hemodinámica y técnicas de modulación portal

La importancia del tamaño del injerto procedente de THDV está en íntima relación con el flujo portal, y es por ello por lo que se está imponiendo últimamente el concepto de síndrome de “small-for-flow” más que síndrome de “small-for-size”[274].

En el THDV el flujo portal ha de ser lo suficientemente elevado como para permitir y promover la regeneración del injerto y al mismo tiempo, lo

suficientemente bajo como para evitar el daño endotelial (shear stress) en el momento de la reperfusión.

Este último hecho adquiere especial relevancia en el caso de pacientes afectos de cirrosis con hipertensión portal (HTP), por lo que se ha recomendado que reciban injertos de mayor tamaño con un adecuado drenaje venoso que “atenúe” los efectos de dicha hipertensión. Si estos pacientes reciben injertos pequeños, el órgano sufrirá los efectos de la HTP inmediatamente después de la reperfusión, lo cual provocará la disfunción del injerto y la perpetuación de dicha HTP.

La monitorización hemodinámica hepática intraoperatoria, hace posible determinar el flujo portal y la presión portal (que constituye un método de estimación indirecta del flujo portal) durante todo el proceso del trasplante, lo que ha permitido el desarrollo de técnicas de modulación del flujo, que a su vez han aportado grandes avances en el campo del THDV permitiendo así el empleo de injertos de volumen cada vez más pequeño (GBWR <0.6 y GSVLR >30%)[251].

Se ha demostrado que el mantenimiento de una presión portal inferior a 15-20 mmHg[275, 276] o un flujo portal inferior a 250-260 mL/min/100g de tejido[277], son fundamentales para evitar el SFSS y asegurar un adecuado funcionamiento del injerto.

Aún es más, parece que el flujo de la anastomosis porto-cava temporal realizada durante el THDV, es capaz de predecir el flujo portal final que recibirá el injerto, por lo se podría determinar qué pacientes se encuentran en riesgo de un excesivo flujo portal durante el momento de la reperfusión y obrar en consecuencia de manera preventiva[278]. La ligadura de la arteria esplénica, la esplenectomía o la

realización de shunts porto-cavas temporales para mantener la presión portal en rangos aceptables, son algunas de las técnicas actualmente empleadas[275, 278, 279].

1.8.2.3.- Donación del sector lateral izquierdo (sII-III):

Empleado para receptores pediátricos, es la técnica de THDV más empleada globalmente. Como particularidad técnica en el donante, el plano de transección de la bisegmentectomía II-III transcurre a la derecha del ligamento redondo y falciforme.

La baja incidencia de complicaciones en el donante, unido a los avances tecnológicos y la experiencia adquirida, han permitido que este tipo de intervenciones se realicen cada vez con mayor frecuencia, bajo abordaje laparoscópico, mejorando así los resultados de morbilidad del donante[280].

Los resultados en el receptor son satisfactorios y los centros con más experiencia reportan supervivencias del 80-90% al año[281]. En el caso particular de atresia biliar (la indicación más frecuente en el receptor pediátrico), los resultados del grupo de Taiwan son excelentes, con supervivencias del paciente de 98%, 98% y 90% al año, cinco y diez años del THDV[282].

En caso de receptores de muy bajo peso, se ha descrito el llamado “large for size syndrome” con serias consecuencias en los receptores: hipertensión intraabdominal, inestabilidad hemodinámica y disfunción hepática por problemas de outflow y/o trombosis portal. Esta situación parece haber encontrado una solución en el empleo de injertos hiper-reducidos o monosegmentales[283].

La técnica consiste en primer lugar en la transección parenquimatosa e identificación vasculo-biliar, de igual forma que se realiza en caso de la donación de

sector lateral izquierdo. En un segundo tiempo, se realiza una resección in situ del segmento III del donante que se desecha, con cuidado de preservar los elementos vasculares y biliares del segmento II que es el injerto que finalmente se implantará en el receptor[284] (*Fig. 56*).

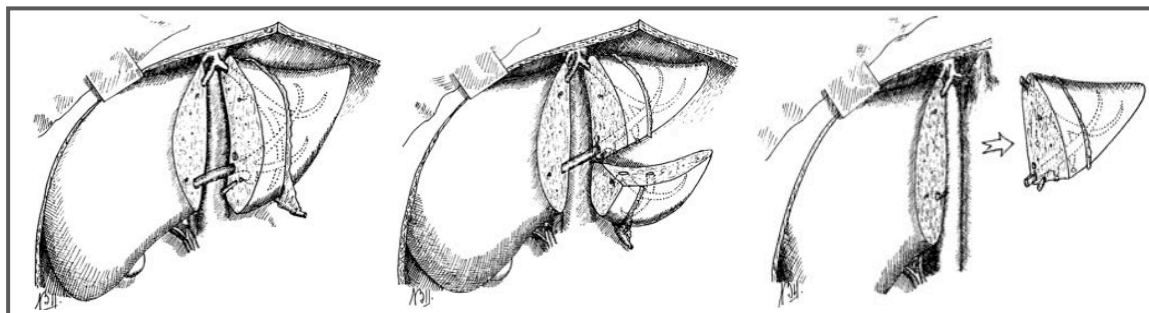


Figura 56: Técnica de la donación monosegmental.

Modificado de Santibañes et al Liver Transpl. 2000.

1.8.2.4.- Dual graft (Injerto doble):

El “dual graft” consiste en el implante de dos injertos procedente de dos donantes vivos o bien mixto (un donante vivo y uno cadavérico).

Se basa en los mismos principios que cualquiera de las técnicas anteriores: asegurar un volumen hepático suficiente en el receptor y maximizar la seguridad del donante – en este caso dos donantes–. Esta última consideración, ha sido el principal argumento en contra de la generalización de este tipo de THDV. Sobre mencionar la complejidad técnica que entraña.

La mayor parte de los casos publicados son case-reports o series cortas, a excepción de la serie del Asan Medical Center de Korea que ha reportado su serie de más de 200 pacientes[285]. Este grupo describe en su artículo seis tipos de dual graft(*Fig. 57*): 1) dos sectores laterales izquierdos (sII-III), 2) dos lóbulos izquierdos

(sII-IV), 3) un sector lateral izquierdo junto con un lóbulo izquierdo, 4) un lóbulo izquierdo junto con un lóbulo derecho (sV-VIII), 5) un sector posterior derecho (sVI-VII) junto con un sector lateral izquierdo y 6) un sector posterior derecho con un lóbulo izquierdo.

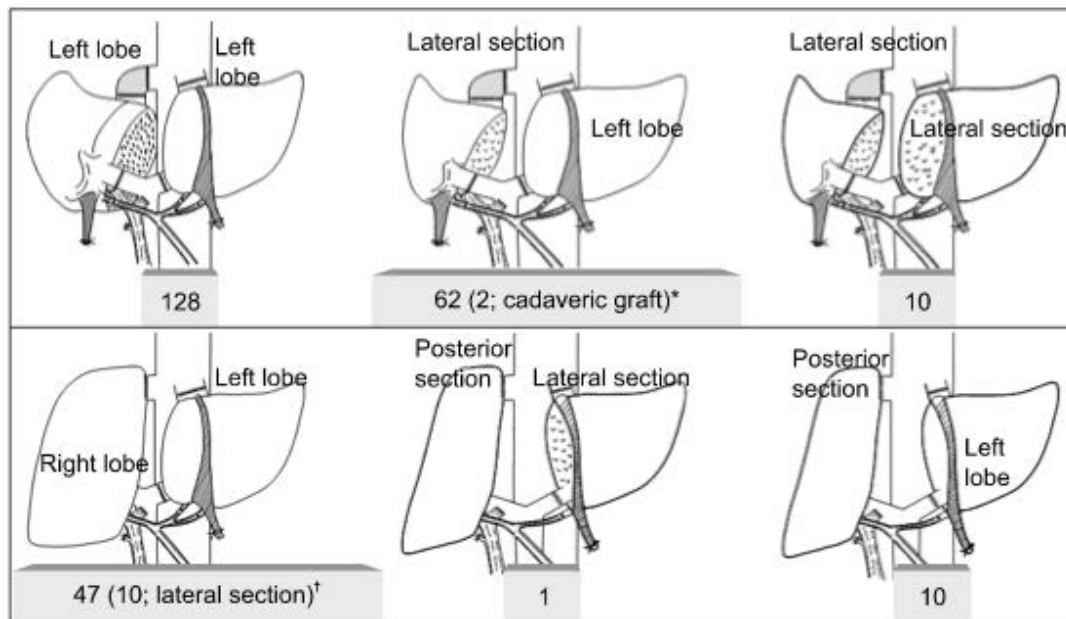


Figura 57: Opciones técnicas de Dual graft.

Modificado de Moon et al Gut Liver. 2009.

La intervención en el receptor consiste en la implantación ortotópica de uno de los injertos izquierdos en la localización izquierda que se le supone y, la implantación heterotópica del segundo injerto, después de haberlo rotado 180 grados en localización derecha. En esta posición, la primera anastomosis a realizar será la biliar pues queda localizada como elemento más profundo del pedículo. A pesar de los buenos resultados publicados, se trata de una técnica de alta complejidad y que ha de indicarse en pacientes muy seleccionados.

1.8.3.- INTERVENCIÓN EN EL RECEPTOR:

La realización de una laparotomía amplia permitirá el acceso a la cavidad abdominal y verificar la factibilidad del trasplante. En caso de tumor hay que descartar la presencia de diseminación tumoral a distancia. En caso contrario, la intervención del donante será suspendida de forma inmediata.

La hepatectomía total del receptor no difiere de la de un trasplante convencional. La identificación de los elementos del pedículo y su sección a nivel más distal es el primer paso.

La elaboración o no de un shunt porto-cava temporal es un tema controvertido. Hay equipos que abogan por la realización sistemática, llamando además la atención sobre los datos aportados en términos de hemodinámica hepática[278], y quien no lo realiza de forma rutinaria sino en pacientes seleccionados y ante riesgo de small-for-size debido al pequeño tamaño del injerto, como ha sido ya discutido previamente.

El injerto obtenido del donante ha de ser perfundido con solución de preservación o suero salino antes de su implantación en el receptor.

La primera de las anastomosis a realizar es la suprahepática utilizando una de las técnicas comentadas anteriormente: VSH (derecha o izquierda según el injerto) del donante con la vena cava del receptor de forma termino-lateral o (“anastomosis triangular”) o VSHD del injerto con el ostium común de la VSHM e izquierda del receptor de forma termino-terminal”[247](Fig. 58).

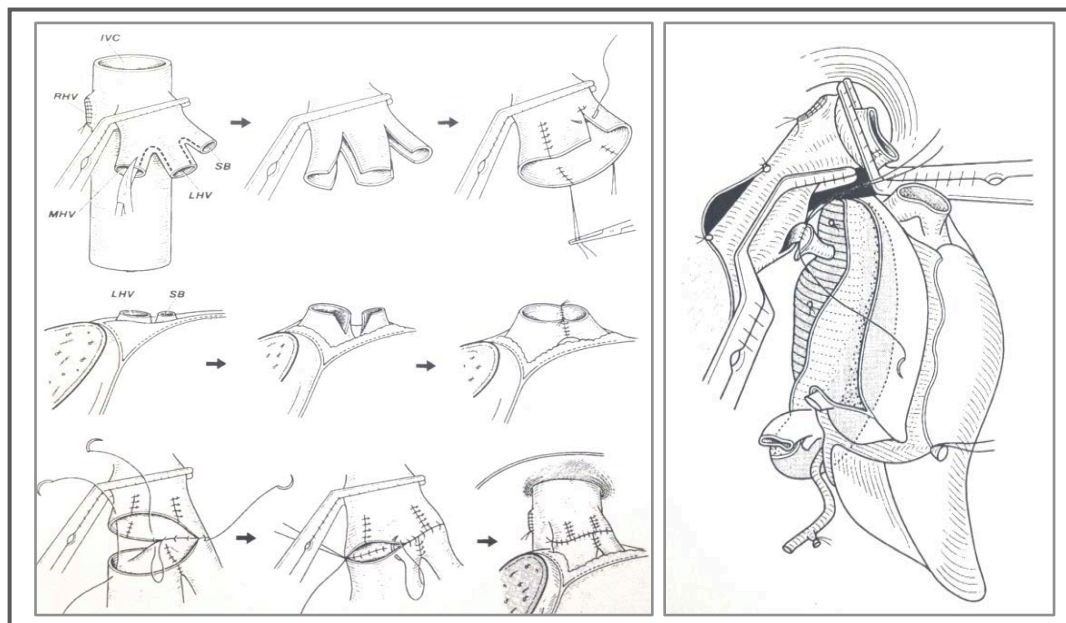


Figura 58: Opciones técnicas de reconstrucción venosa en THDV.

Modificado de Imamura et al J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2000.

La reconstrucción de las tributarias de la VSH se realizara a continuación y hay propuestas distintos tipos distintos de técnicas. Puede realizarse de forma directa entre las tributarias y la vena cava de forma termino-lateral, pues no es recomendable la creación de un ostium común, ya que el riesgo de angulación es grande y por tanto también la probabilidad de problemas de drenaje venoso del injerto[286]. Otra opción técnica consiste en la interposición de injertos vasculares (venosos o arteriales) o protésicos, con los que se han publicado resultados satisfactorios[270]. El grupo de Taiwan por ejemplo propone la creación de una neo-cava o un ostium común de tamaño muy amplio que asegure un outflow adecuado por medio de la interposición de un injerto venoso[287](Fig.59).

En el caso de haberse realizado un shunt porto-cava temporal, éste será seccionado y el siguiente paso es la realización de la anastomosis portal termino-terminal. Una vez concluida, se procede a la reperusión del injerto[288].

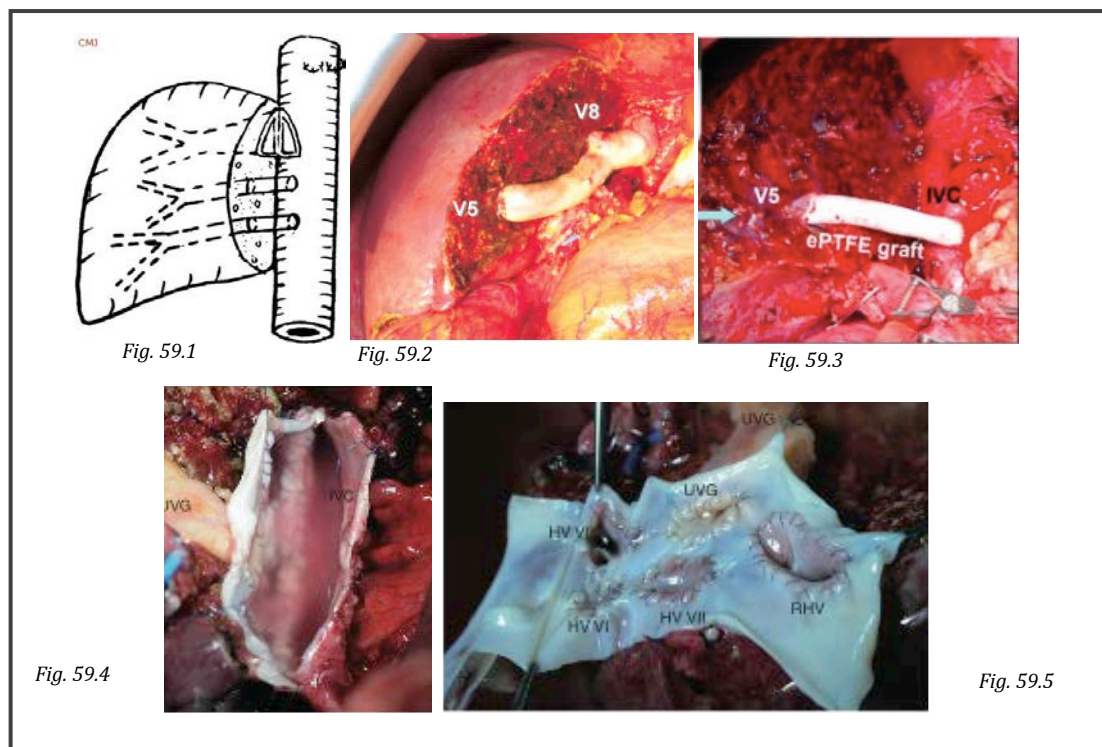


Figura 59: Opciones técnicas de reconstrucción de las tributarias de las VSH mediante: sutura directa a la vena cava (Fig. 59.1), interposición de injerto arterial (Fig. 59.2), prótesis de goretex (Fig. 59.3) o injerto venoso para creación de una neo-cava (Figs. 59.4 y 59.5)

La anastomosis arterial será la última anastomosis vascular en ser realizada. Según algunos equipos, el empleo sistemático de microcirugía ha mejorado los resultados con una disminución de la incidencia de trombosis arterial[243].

En lo que respecta a la anastomosis biliar, existen distintas opciones técnicas a la hora de la reconstrucción. En caso de ser múltiples los ductos biliares a anastomosar, se recomienda la realización de plastias biliares(Fig 60).

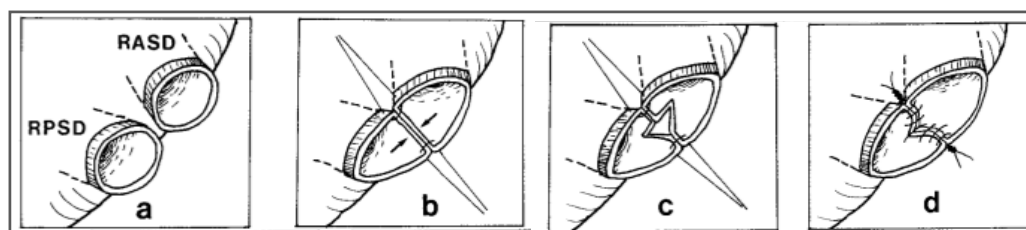


Figura 60: Técnica de plastia biliar. Modificado de Kasahara et al 2006

Según algunos equipos, la técnica de elección ha de ser la anastomosis termino-terminal biliar, pues aunque se haya demostrado una mayor incidencia de complicaciones en forma de estenosis biliar, el manejo mediante técnicas instrumentales (CPRE) es factible y eficaz. Además, según el mismo grupo, la incidencia de fuga biliar es menor en comparación con la hepaticoyeyunostomía[289].

El empleo o no de tubo en T de Kehr sigue siendo un tema controvertido. Parece que ha quedado demostrado que disminuye la incidencia de fuga biliar pero no modifica la aparición de estenosis biliar postoperatoria[290].

Como apuntaba el grupo de Paul Brousse, la anastomosis termino-terminal biliar ha de realizarse siempre que ambos extremos sean perfectamente visibles, la vascularización sea respetada y siempre que no exista tensión en dicha anastomosis. En caso contrario, estaría indicado realizar una hepático-yeyunostomía[291].

2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1.- HIPÓTESIS:

De todo lo expuesto en la introducción se deduce la situación crítica a la que pueden llegar algunos pacientes en lista de espera de trasplante hepático, cuyo pronóstico, en ausencia de órganos suele ser fatal.

Con la estandarización, buenos resultados y difusión de la técnica del trasplante de hígado, se ha aumentado la necesidad de órganos para atender la demanda de pacientes en lista de espera de trasplante hepático. A lo largo de los años se han ido incorporando nuevas fuentes de órganos y técnicas para tratar de satisfacer esas necesidades. Entre ellas y sobre todo en los países Asiáticos que no admiten la donación cadavérica, se encuentra el trasplante hepático de donante vivo (THDV), que se ha añadido como una opción válida para aumentar el pool de órganos trasplantables en Occidente y también en nuestro país, siempre que se ofrezca como una técnica segura y reproducible en centros de alto volumen.

La particularidad de la técnica, que implica la participación de un sujeto sano en el proceso de donación, exige garantizar su seguridad durante y tras el proceso.

En Europa y concretamente en España, existe un número limitado de series de THDV en adulto suficientemente amplias para su estudio en profundidad. Por otro lado, no se encuentra consensuada la experiencia inicial necesaria de los equipos de trasplante para establecer un programa de estas características, ni la posible influencia de la llamada curva de aprendizaje sobre los resultados obtenidos.

El análisis de una larga serie de THDV procedente de un centro de reconocido prestigio a nivel internacional podría aportar datos significativos al respecto.

2.2.- OBJETIVOS

1.- Revisar la opción del trasplante hepático de donante vivo como alternativa válida a los pacientes en lista de espera.

2.- Describir la morbi-mortalidad a corto plazo y medio plazo de los donantes de trasplante hepático de donante vivo.

3.- Describir la morbi-mortalidad a corto plazo y medio plazo de los receptores de trasplante hepático de donante vivo.

4.- Determinar la influencia de la curva de aprendizaje en la morbi-mortalidad a corto plazo y medio plazo de los donantes y receptores de trasplante hepático de donante vivo.

5.- Revisar los resultados del trasplante hepático de donante vivo en los pacientes con hepatocarcinoma como indicación frecuente de trasplante de donante vivo en adultos.

3.- PACIENTES Y MÉTODO

3.1.- METODOLOGÍA Y SELECCIÓN DE PACIENTES:

Se trata de un estudio observacional retrospectivo unicéntrico realizado a partir de una base de datos prospectiva.

La población de estudio está constituida por todos los donantes y receptores de trasplante hepático de donante vivo realizados de forma consecutiva en el Centre Hépatobiliaire Paul Brousse (Paris, Francia), durante el período comprendido entre Marzo 2000 y Febrero de 2009. Han quedado excluidos aquellos casos en los que la disponibilidad de datos no era lo suficientemente completa (un donante y receptor).

Todos los donantes fueron evaluados de forma exhaustiva previamente a la donación según un protocolo estricto del centro que ya ha sido publicado [230]. De forma resumida, la evaluación consiste en un examen general de salud, realización de analítica sanguínea con serologías virales y examen psiquiátrico completo. La interpretación de dichos resultados fue realizada por miembros independientes del equipo de TH.

Se realizó en todos los casos un completo estudio radiológico mediante TAC y colangioRMN. En los primeros casos se realizó angiografía para el estudio vascular, pero fue sustituida por una angioRMN o un angioTAC que además sirvió para la realización de la volumetría del injerto y del remanente. Se realizó biopsia hepática en casos de sospecha de esteatosis no confirmada mediante las pruebas de imagen.

Se consideraron criterios de exclusión en el donante, la presencia de enfermedades subyacentes que implicaran un excesivo riesgo de morbilidad, serologías virales de hepatitis positivas, hepatopatía subyacente, esteatosis macrovesicular superior al 30%, tamaño insuficiente del injerto o del remanente y

anomalías anatómicas biliares (ramas del conducto biliar izquierdo originadas en el conducto derecho en caso de donación del lóbulo hepático derecho).

La intervención quirúrgica fue sistemática en todos los casos.

El seguimiento mínimo de los receptores ha sido de 2 años (hasta Septiembre 2011 o hasta el momento de su muerte).

3.2.- VARIABLES ESTUDIADAS:

3.2.1.- Variables de estudio del receptor:

3.2.2.1.- Variables demográficas:

- **Sexo:** Masculino o femenino
- **Edad:** La edad límite de candidatos a trasplante hepático en el Centre Hépatobiliaire Paul Brousse es de 65 años. En casos excepcionales de pacientes en perfecto estado general, sin comorbilidades asociadas, y siempre con aprobación de la Agence de la Biomédecine, el límite de edad puede superar dicha cifra.

3.2.2.2.- Variables preoperatorias o de estudio pretrasplante :

- **Indicación principal del trasplante:** Las indicaciones quedan recogidas en cuatro categorías principales: hepatopatía terminal (cirrosis), tumoral, hepatopatía metabólica y fallo hepático fulminante.
- **Características del tumor en caso de indicación tumoral por CHC:** Número y tamaño máximo de los nódulos así como análisis del cumplimiento o no de los

criterios de Milán de trasplante por CHC [75], criterios de USFC[77], así como la realización o no de tratamientos pretrasplante.

- **Función hepática basal:**Expresada según la clasificación de Child-Pugh[292](Fig. 61) y la formulación MELD= $(0.957 \times \ln (\text{Creatinina sérica}) + 0.378 \times \ln (\text{Bilirrubina sérica}) + 1.120 \times \ln (\text{INR}) + 0.643) \times 10$ [31].

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dl)	≤ 2	2-3	>3
Albúmina(mg/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.8	1.8-2.3	>2.3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Figura 61: Cálculo de la puntuación de Child-Pugh

Los pacientes han sido clasificados como Child A o enfermedad bien compensada si obtienen una puntuación entre 5 y 6.; como Child B o con compromiso funcional significativo cuando la puntuación obtenida fue entre 7 y 9; y como Child C o enfermedad descompensada si la puntuación fue superior a 10.

- **Estudio volumétrico:** Ha sido realizado por el equipo de Radiología del Hôpital Paul Brousse. El **GBWR** ha sido calculado según la siguiente fórmula: [volumen del remanente hepático (l^3)/peso del paciente (kg)] x 100. [250]

3.2.2.3.- Variables intraoperatorias :

- **Tipo de injerto:** Lóbulo hepático derecho (segmentos V-VI-VII-VIII) o Lóbulo hepático izquierdo (II-III-IV).

- **Fase anhepática:** En la técnica del trasplante de donante vivo, lo habitual es la preservación de la vena cava en el receptor o técnica de piggy-back con o sin anastomosis porto-cava temporal. En aquellos casos en los que no se ha podido

realizar, se ha realizado una técnica clásica con resección de vena cava retrohepática, empleando un injerto protésico para la sustitución de la vena cava con o sin la utilización de un by-pass veno-venoso para el mantenimiento hemodinámico del paciente.

- **Anastomosis venosa hepática:** Se ha estudiado el tipo de anastomosis de las venas suprahepáticas del injerto al receptor así como la reconstrucción o no de las venas tributarias.

- **Anastomosis portal:** Se ha estudiado el tipo de anastomosis de la vena porta entre el injerto y el receptor.

- **Anastomosis arterial:** La gran variabilidad de las posibles reconstrucciones arteriales, ha hecho que esta variable no haya sido estudiada en profundidad, identificando sólo aquellos casos en que fue necesaria la interposición de un injerto vascular. Por el contrario, sí serán estudiadas las complicaciones derivadas de la anastomosis arterial.

- **Anastomosis biliar:** Se han analizado el número de radicales biliares a anastomosar, así como el número y el tipo de anastomosis realizadas.

- **Transfusión intraoperatoria:** Número de concentrados de hematíes transfundidos durante la intervención

- **Tiempo de isquemia fría:** Definido como el tiempo transcurrido entre la extracción del injerto en el donante y la revascularización en el receptor tras finalizar las anastomosis vasculares venosas. Se ha establecido como punto de corte los 60 minutos.

3.2.2.4.- Variables de morbi-mortalidad postoperatoria a los 90 días:

- **Mortalidad perioperatoria:** Pacientes trasplantados fallecidos desde el inicio de la cirugía hasta las primeras 24h posteriores a la intervención
- **Mortalidad intrahospitalaria:** Pacientes trasplantados fallecidos durante su ingreso hospitalario.
- **Complicaciones según clasificación de Clavien-Dindo**[293] :*(Figura 62)*

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del postoperatorio normal que no requiere tratamiento farmacológico*, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas *Fármacos permitidos : antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas diferentes a las mencionadas en el grado I. Incluyen transfusiones y nutrición parenteral
III	Complicación que requiere una intervención quirúrgica endoscópica o radiológica
IIIa	No requiere anestesia general
IIIb	Con anestesia general
IV	Complicación que amenaza la vida del paciente y que requiere de cuidados intensivos
IVa	Disfunción de un órgano (incluye diálisis)
IVb	Disfunción multiorgánica
V	Muerte del paciente

Figura 62: Clasificación de complicaciones postoperatorias de Clavien-Dindo

- **Hemoperitoneo postoperatorio:** Según el ISGLS[294] se define como la diferencia de >3g/dl de Hemoglobina entre la analítica postoperatoria y la preoperatoria y/o necesidad transfusional de concentrados de hematíes por caída de Hemoglobina y/o necesidad de procedimientos percutáneos (embolización) y/o quirúrgicos para detener la hemorragia.
- **Complicaciones arteriales:** Se ha analizado la incidencia de la trombosis arterial precoz y su manejo así como las potenciales consecuencias derivadas: retrasplante urgente y colangitis isquémica.

- **Complicaciones portales:** Se ha analizado la incidencia de la trombosis y estenosis portal y su tratamiento.

- **Complicaciones de outflow o drenaje venoso:** Se han estudiado las complicaciones derivadas del compromiso del drenaje venoso del injerto.

- **Complicaciones biliares:** Incluye este epígrafe las estenosis biliares y fístulas biliares. Estas últimas se han definido y clasificado según las recomendaciones del ISGLS[295](Fig. 63). Se define fístula biliar como la presencia en el líquido de drenaje abdominal de un valor de bilirrubina al menos 3 veces superior que el valor sérico.

Grado	Definición
A	Fístula biliar que no precisa tratamiento o que requiere una mínima desviación del manejo habitual
B	Fístula biliar que precisa modificación del tratamiento habitual (estudios diagnósticos o maniobras intervencionistas adicionales) sin requerir relaparotomía o aquella fístula grado A con duración superior a una semana.
C	Fístula biliar que requiere reintervención quirúrgica

Figura 63: Clasificación de Fístula biliar postoperatoria según la ISGLS

- **Complicaciones médicas:** Referido a las complicaciones pulmonares, infecciosas y renales durante el postoperatorio del THDV.

- **PNF: primary non-function o no-función-primaria del injerto :** Se entiende por PNF toda aquella situación que lleva a la pérdida del injerto, el retrasplante o la muerte del paciente en los primeros 14 días post-trasplante. Quedan excluidas como causas la trombosis arterial, la complicación biliar, el rechazo agudo y la recurrencia de la enfermedad.

- **Rechazo agudo precoz:** Definido como aquel que ocurre durante los primeros 90 días post-trasplante y confirmado histológicamente.

- **Tasa de retrasplante hepático precoz:** Porcentaje de retrasplantes hepáticos que se indican en los primeros 7 días.

3.2.2.5.- Variables de Morbilidad postoperatoria tardía:

Se define tardío como aquello ocurrido más allá de los primeros 90 días post-trasplante.

- **Complicaciones biliares:** Se ha analizado la incidencia de complicaciones biliares tardías, principalmente estenosis biliares así como los tratamientos empleados endoscópicos, radiológicos percutáneos y/o quirúrgicos.

- **Complicaciones vasculares arteriales, portales o suprahepáticas:** Se ha estudiado la frecuencia de complicaciones en forma de estenosis o trombosis, su tratamiento y sus consecuencias.

- **Rechazo crónico:** Definido como la confirmación histológica de la agresión inmunológica del injerto que ocurre como consecuencia de un rechazo agudo grave o persistente durante el primer año post-trasplante y cuyo resultado es la destrucción irreversible de conductos biliares, arterias y venas hepáticas [296].

- **Tasa de retrasplante hepático tardío:** Porcentaje de retrasplantes hepáticos, excluidos los indicados en la primera semana, en el global de cada serie de TH.

- **Evolución de la patología de base:**

a) Recurrencia de CHC: Definido como la aparición de novo de un nódulo hepático cuyas características radiológicas sean inequívocas de hepatocarcinoma. Se ha analizado el periodo libre de recidiva y la forma de recidiva intra o extrahepática.

b) Recurrencia viral VHC: No se ha analizado específicamente este dato debido a falta de datos sobre recidiva viral en una ya limitada serie de pacientes.

3.2.2.6.- Variables postoperatorias generales:

- **Estancia en Unidad de Reanimación:** Tiempo (expresado en días) transcurrido desde el ingreso en la unidad de reanimación tras la salida de quirófano, hasta su traslado a planta de hospitalización convencional.
- **Estancia hospitalaria global:** Tiempo (expresado en días) transcurrido entre el día del trasplante y el día de alta hospitalaria.
- **Tipo de inmunosupresión recibida:** Se ha recogido el régimen de inmunosupresión recibida basados principalmente en ciclosporina o tacrolimus.
- **Supervivencia actuarial del paciente:** Supervivencia del paciente desde el momento del trasplante hasta la fecha de último seguimiento o muerte.

3.2.2.- Variables de estudio del donante:

El estudio de las variables del donante se ha realizado bajo las mismas definiciones expuestas en el apartado del receptor.

- **Variables demográficas y preoperatorias:** Edad, sexo, parentesco con el receptor así como datos de volumetría hepática.
- **Variables intraoperatorias:** Tipo y peso del injerto, tamaño del remanente, eventos perioperatorios destacables y necesidad transfusional.

- **Variables de morbi-mortalidad postoperatoria precoz (<90días):** Se han recogido la totalidad de las complicaciones presentadas por los donantes y se han catalogado según la clasificación de Clavien-Dindo previamente descrita en el apartado del receptor. Se han estudiado además específicamente las complicaciones biliares y vasculares.

- **Variables de morbi-mortalidad postoperatoria tardía (>90días):** Se han estudiado las complicaciones presentadas por los donantes durante todo el período de seguimiento incluyendo además de las complicaciones médicas, el impacto psicosocial de la donación.

3.3.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA:

Las variables cuantitativas se han expresado en forma de media \pm desviación estándar, mediana y rango (mínimo-máximo). Las variables cualitativas se han expresado mediante el número de pacientes con valores válidos y su porcentaje respecto al total. Para el análisis univariante se ha empleado la prueba de t-Student para el estudio de variables numéricas, continuas o cualitativas, y el test exacto de Fischer o prueba de Chi-cuadrado para el estudio de variables categóricas. El estudio de supervivencia se ha realizado por medio del método de Kaplan-Meier.

Para el análisis estadístico se ha empleado el programa SPSS® v18.

4.- RESULTADOS

4.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

Durante el período analizado se realizaron un total de 93 THDV, que constituye un 3.7% respecto al total de 2500 trasplantes hepáticos procedente de donante no vivo realizados en el Centre Hépato-biliaire Paul Brousse desde el inicio del programa en 1974 hasta la fecha de finalización del período analizado.

El 55.9% de los procedimientos (52 trasplantes) fueron realizados antes de Enero de 2004, y los 41 trasplantes restantes a partir de esta fecha (*Tabla2, Fig. 64*).

Año	n (%)
2000	10 (10.7%)
2001	13 (13.9%)
2002	15 (16.1%)
2003	14 (15.0%)
2004	11 (11.8%)
2005	14 (15.0%)
2006	4 (4.3%)
2007	6 (6.4%)
2008	5 (5.3%)
2009	1 (1.07%)

Tabla 2: Distribución del número de THDV por año

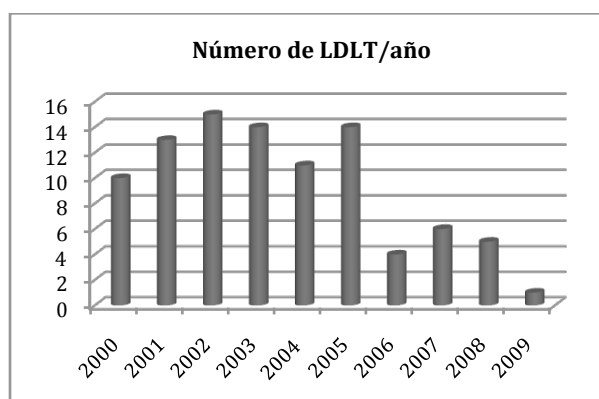


Figura 64: Evolución en el tiempo del número de THDV/año (Período 03/2000 - 02/2009)

4.1.1.- CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS:

4.1.1.1.- Características preoperatorias del donante: (*Tabla 3*)

La mayor parte de los donantes fueron del sexo femenino (60 mujeres frente a 33 hombres) y en 45 casos fueron hombres los receptores de donantes femeninos. La media de edad de los donantes fue de 39.3 años (DE 12.6), y el 14% de ellos fue mayor de 55 años. En 72 casos donante y receptor fueron isogrupo, y los 21 restantes compatibles AB0. El ratio del volumen de hígado remanente del donante calculado respecto de su peso fue de 0.8 ± 0.2 y el índice de aclaramiento de verde de indocianina a los 15 minutos (ICG-15) fue de 5.5.

El análisis del parentesco entre donante y receptor reveló que la donación más frecuente se realizó entre hermanos (32.3%), seguidos por la pareja (30.1%). La donación de hijos a padres ocurrió en un 25.8% de los casos y a la inversa (de padres a hijos) en tan sólo un 10.8%. No hubo ningún caso de donación “samaritana” y en un solo caso fueron primos (Fig.65).

Tabla 2: Características preoperatorias del donante

Variable		Resultado
Sexo del donante (n[%])	Masculino	33 (35.5%)
	Femenino	60 (64.5%)
Donación mujer-hombre (n[%])		45 (48.4%)
Parentesco donación (n[%])	Padre/madre	10 (10.8%)
	Hijo/Hija	24 (25.8%)
	Hermano/Hermana	30 (32.3%)
	Pareja	28 (30.1%)
	Otro parentesco	1 (1.1%)
Compatibilidad con receptor(n[%])	Isogrupo	72 (77.4%)
	Compatible	21 (22.6%)
Edad del donante (años)	Media \pm DE	39.3 \pm 12.6
	Mediana	39
	(Mínimo-Máximo)	(18-69)
Edad mayor de 55 años (n[%])	No	80 (86%)
	Sí	13 (14%)
Peso del donante (Kg)	Media \pm DE	68.2 \pm 14
	Mediana	68
	(Mínimo-Máximo)	(45-110)
Peso del injerto (g)	Media \pm DE	897.7 \pm 236.6
	Mediana	865.0
	(Mínimo-Máximo)	(330-1764)
Ratio estimado remanente hepático/peso	Media \pm DE	0.8 \pm 0.2
	Mediana	0.7
	(Mínimo-Máximo)	(0.4-1.6)
ICG-15	Media \pm DE	5.5 \pm 3.8
	Mediana	4.67
	(Mínimo-Máximo)	(0-18)

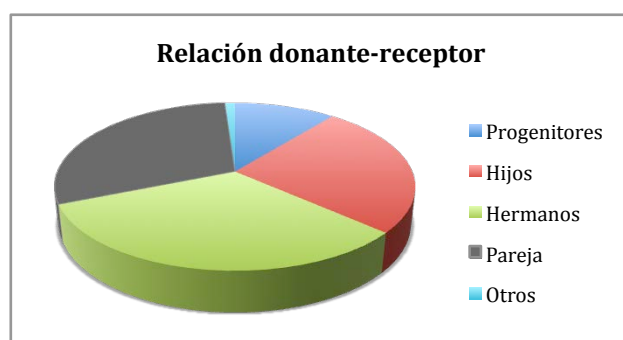


Figura 65: Relación donante-receptor

4.1.1.2.- Características preoperatorias del Receptor:

4.1.1.2.1.- Características generales: (Tabla 3)

La mayor parte de los pacientes fueron hombres (68 pacientes, 73.1% del total de la serie), con una media de edad de 45.7 ± 12.9 años, siendo un 10.8% de ellos mayores de 60 años. El grupo sanguíneo más frecuente ha sido el 0 en 52 pacientes (55.9%), seguido del grupo A (29%), del B (12.9%) y el menos frecuente el grupo AB (2.2%).

Tabla 3: Características preoperatorias del receptor

Variable		Resultado
Sexo del receptor (n[%])	Masculino	68 (73.1%)
	Femenino	25 (26.9%)
Edad del receptor (años)	Media \pm DE	45.7 ± 12.9
	Mediana	47
	(Mínimo-Máximo)	(13-66)
Edad mayor de 60 años(n[%])	No	83 (89.2%)
	Sí	10 (10.8%)
Grupo sanguíneo (n[%])	0	52 (55.9%)
	A	27 (29%)
	B	12 (12,9%)
	AB	2 (2,2%)
Child- Pugh Categoría (n[%])	No data	5 (5.4%)
	No cirrosis	27 (29%)
	A	14 (15.1%)
	B	4 (4.3%)
	C	43 (46.2%)
MELD	Media \pm DE	17.0 ± 9.4
	Mediana	15
	(Mínimo-Máximo)	(6-40)
Volumen estimado preoperatorio del injerto (cm³)	Media \pm DE	803.4 ± 180.9
	Mediana	800
	(Mínimo-Máximo)	(375-1310)
GBWR estimado preoperatorio	Media \pm DE	1.2 ± 0.3
	Mediana	1.1
	(Mínimo-Máximo)	0.5-2.1
GBWR<0.8	n (%)	12 (12.9%)

La mayoría de los pacientes presentaban en el momento del trasplante, una hepatopatía avanzada descompensada, estando dentro de la categoría Child-Pugh C el 46.2% de los receptores. La puntuación media de MELD del global de la serie fue de 17.

El peso medio de los receptores fue de 71 kg (DE 16.2) siendo el mínimo peso 43 kg y el máximo 130 kg. El ratio estimado preoperatorio del injerto respecto al peso del receptor (graft to body weight ratio: GBWR) fue de 1.2 ± 0.3 . En 5 casos el GBWR fue inferior a 0.8.

4.1.1.2.2.- Indicaciones al trasplante:

La patología **tumoral** por carcinoma hepatocelular (CHC) representó la indicación más frecuente de THDV de la serie con un total de 45 pacientes (48.4%)(Fig. 66, Tabla4).

En su mayoría el tumor se desarrolló sobre cirrosis hepática por VHC (18 pacientes), seguida por la cirrosis hepática sobre VHB (8 pacientes), CHC sobre hígado sano (6 pacientes), sobre cirrosis enólica en 5 pacientes y sobre cirrosis enólica asociada al VHC en 2 pacientes. A distancia en frecuencia, con un paciente cada uno, el CHC sobre cirrosis por VHB+VHD, por déficit de $\alpha 1$ antitripsina, cirrosis criptogénica, autoinmune o en el contexto de una poliadenomatosis.

La puntuación MELD de los trasplantados por CHC fue de 15.7 (DE 8.3) y de 17.1 (DE 8.1) en el caso de CHC sobre cirrosis.

Además del CHC, las otras indicaciones de THDV por causa tumoral fueron un caso de hemangioendotelioma y una paciente de 38 años con metástasis hepáticas irresecables de cancer colorectal trasplantada en los inicios de la serie.

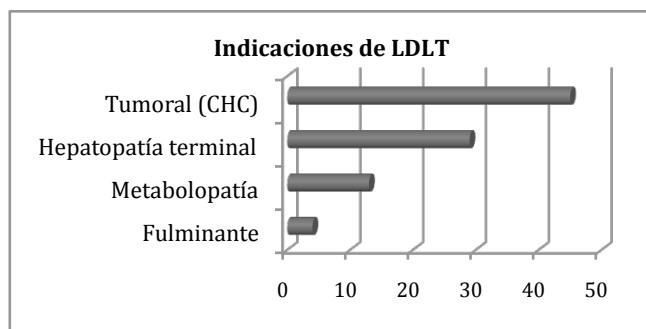


Figura 66: Distribución de las indicaciones de THDV

La segunda causa más frecuente de trasplante fue la **hepatopatía terminal** o cirrosis en 29 pacientes (31.1%). La puntuación media de MELD en los pacientes cirróticos (con o sin CHC) fue de 18.2 ± 8.4 y de 17.1 ± 10.5 en el caso de cirrosis sin CHC.

La causa más frecuente de cirrosis fue la viral (17 pacientes: 18.2% del total de la serie y 58.6% del total de pacientes trasplantados por cirrosis); en particular el VHC en 8 pacientes, seguida por el VHB en 5 pacientes, virus VHB+VHD en dos pacientes. Por último, con un paciente cada uno, la cirrosis por VHB+VHC y por VHB+VH+VHD.

Siete pacientes presentaban serologías positivas para el VIH concomitantemente a la infección por VHC. En uno de ellos además existía coinfección VHC+VHB+VHD. Los donantes de los pacientes VIH+ fueron hermanos/as en 5 de ellos y las parejas en los otros dos restantes.

Las hepatopatías colestásicas constituyeron la segunda causa más frecuente de trasplante por hepatopatía terminal (7.5% del total de la serie, 24.1% de los

pacientes trasplantados por cirrosis). Las patologías más comunes fueron la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis biliar secundaria a atresia de vía biliar, ambos con tres pacientes cada uno, y la menos frecuente la cirrosis biliar primaria en un solo receptor.

En cuatro casos, la etiología de la cirrosis fue alcohólica y sólo en uno, no se logró determinar el origen (indeterminada o criptogénica).

En total, independientemente de la presencia o no de CHC, el 72% de los pacientes fueron cirróticos.

Tabla4: Indicaciones del THDV:

Indicación			n (%)
Hepatopatía terminal (cirrosis)	Viral	VHC*	17 (18.2%)
		VHB	8 (8.6%)
		VHB+VHC	5 (5.4%)
		VHB+VHD	1 (1.1%)
		VHB+VHC+VHD**	2 (2.2%)
		* 5/8 pacientes VIH+ ** 1/1 paciente VIH+	1 (1.1%)
	Colestásica	Colangitis esclerosante primaria Cirrosis biliar primaria Cirrosis biliar secundaria (Atresia vía biliar)	7 (7.5%) 3 (3.2%) 1 (1.1%) 3 (3.2%)
Tumoral	Alcohol		4 (4.3%)
	Criptogénica		1 (1.1%)
	CHC	VHC	45 (48.4%)
		VHB	18 (19.4%)
		VHB+VHD	8 (8.6%)
		Alcohol	1 (1.1%)
		VHC + Alcohol	5 (5.4%)
		Hígado sano	2 (2.2%)
		Cirrosis criptogénica	6 (6.5%)
		Hemocromatosis	1 (1.1%)
		Cirrosis Autoinmune	1 (1.1%)
		Poliadenomatosis	1 (1.1%)
		α 1 Antitripsina	1 (1.1%)
Metabolopatía	Otros	MHCCR	1 (1.1%)
		Hemangioendotelioma	1 (1.1%)
Hepatitis fulminante	Polineuropatía Amiloidótica Familiar		11 (11.8%)
	Porfiria		1 (1.1%)
	α 1 Antitripsina		1 (1.1%)
Hepatitis fulminante	Medicamentosa		3 (3.2%)
	Indeterminada		1 (1.1%)

Dentro del grupo de las **metabolopatías**, la polineuropatía amiloidótica familiar fue la indicación más frecuente (11 pacientes). Sólo hubo un caso de déficit de $\alpha 1$ antitripsina y un caso de porfiria como indicación al THDV.

La indicación menos frecuente de THDV fue la hepatopatía terminal de origen alcohólico y la hepatitis fulminante. El origen medicamentoso de los casos fulminantes fue constatado en dos pacientes de 42 y 41 años cuyos donantes fueron la hija de 21 años del primero y el hermano de 33 años del segundo. Una paciente de 24 años fue trasplantada por un síndrome de Reye y otra de 17 años por una hepatitis fulminante de etiología indeterminada; en ambos casos los donantes vivos fueron los progenitores.

4.1.2.- CARACTERÍSTICAS INTRAOPERATORIAS:

4.1.2.1.- Características intraoperatorias del donante:

En la gran mayoría de los casos (96.8%) el injerto extraído fue derecho, conteniendo en aproximadamente un cuarto de los casos (26.9%), la VSHM para su implantación en el receptor. En los casos en los que no se extrajo la VSHM, se resecaron junto con el injerto las ramas tributarias de dicha vena. En 21 casos existía además una VSHD inferior accesoria que partió con el injerto.

El tiempo operatorio fue de 289.8 minutos (DE 67.7) y las pérdidas sanguíneas operatorias medias fueron de 715.5 cc (DE 601.1), con un mínimo de 100 cc y un máximo de 3600 cc (paciente en el que se desclampó accidentalmente el instrumental, produciendo la retracción de la vena suprahepática derecha; el incidente se solventó sin más consecuencias que la necesidad de transfusión de hemoderivados).

En prácticamente todos los casos se obtuvo preoperatoriamente sangre del donante, pero sólo en 23 casos se tuvo que realizar autotransfusión (media de 1.5 concentrados transfundidos).

En casi el 40% de los pacientes, se realizó un protocolo de preacondicionamiento isquémico del injerto en el contexto de un estudio de investigación [259], la gran mayoría durante el primer período antes de 2004.

Sistemáticamente en la Institución se lleva a cabo la medición intraoperatoria de la presión portal al comienzo de la intervención y al final de la hepatectomía; los valores quedan reflejados en la *tabla5*, así como el delta de presión portal.

Tabla 5: Parámetros intrapoperatorios de presión portal en el donante:

Variable		Resultado
Presión portal prehepatectomía	Media \pm DE	8.5 \pm 2.9
	Mediana	8
	(Mínimo-Máximo)	(3-16)
Presión portal posthepatectomía	Media \pm DE	13.5 \pm 3.5
	Mediana	14
	(Mínimo-Máximo)	(4-25)
Δ Presión portal	Media \pm DE	4.6 \pm 3.1
	Mediana	5
	(Mínimo-Máximo)	(-3 -10)

4.1.2.2.- Características intraoperatorias del receptor:

Como ya se ha comentado previamente, la gran mayoría de los pacientes recibieron un injerto derecho con un GBWR estimado preoperatorio medio de 1.2 (DE 0.3). En el 5.4% de los casos (5 pacientes) el GBWR preoperatorio fue inferior a 0.8. El peso real del injerto obtenido fue de 897.7 ± 236.6 por lo que el GBWR real fue de 1.3 ± 0.4 , siendo en 12 casos, el GBWR real inferior a 0.8. El error de cálculo del GBWR teórico respecto del real fue de -0.13. (*Tabla 6*)

El tiempo medio de isquemia fue de 92.5 minutos (DE 43) y el 61.3% de los pacientes requirieron hemotransfusión intraoperatoria de una mediana de 3 concentrados de hematíes (mínimo 0, máximo 38).

Tabla 6: Parámetros intraoperatorios del receptor:

Variable		Resultado
Peso real del injerto (g)	Media \pm DE	897.7 \pm 236.6
	Mediana	865
	(Mínimo-Máximo)	(330 - 1764)
GBWR real	Media \pm DE	1.3 \pm 0.4
	Mediana	1.2
	(Mínimo-Máximo)	0.5-2.9
Error de estimación GBWR	Media \pm DE	-0.1 \pm 0.2
	Mediana	-0.1
	(Mínimo-Máximo)	(-1.5 - 0.4)
Tiempo de isquemia fría (min)	Media \pm DE	92.5 \pm 43
	Mediana	83
	(Mínimo-Máximo)	(19-324)

La hepatectomía se realizó mediante la técnica de preservación de vena cava o técnica de Piggy-Back en todos los casos salvo en 6 en los que, por imposición técnica, se tuvo que reseca la vena cava y sustituirla por una prótesis de goretex. En 50 de los 93 pacientes se realizó una anastomosis porto-cava temporal.

Durante el implante, la anastomosis portal no precisó en ningún caso de la utilización de injertos vasculares o protésicos y la anastomosis arterial tuvo que realizarse en un caso con interposición de injerto, adaptada a la anatomía arterial del injerto hepático y del receptor.

En cuanto a la reconstrucción venosa, en la mayoría de los casos se pudo hacer una anastomosis directa con la vena correspondiente y en sólo 8 pacientes se empleó un injerto interpuesto. En el 41.9% de los casos, se realizó una reconstrucción “adicional” bien de la VSH media y/o de sus tributarias, bien de la VSH inferior

derecha accesoria. A tal efecto, se empleó la interposición de un injerto vascular en 5 casos y en otros cinco un injerto protésico de goretex. En 10 casos el pequeño calibre de las venas tributarias, obligó a su ligadura. En cuatro casos de injertos derechos, se realizó la reconstrucción de una rama tributaria del segmento V y en dos casos sendas tributarias de los segmentos V y VIII.

En lo que a la anatomía biliar se refiere, algo más de la mitad de los injertos (52.2%) contaban con un solo ducto biliar. El resto de injertos contaban con dos y tres ductos en el 35.4% y 12.9% respectivamente (Fig. 67).

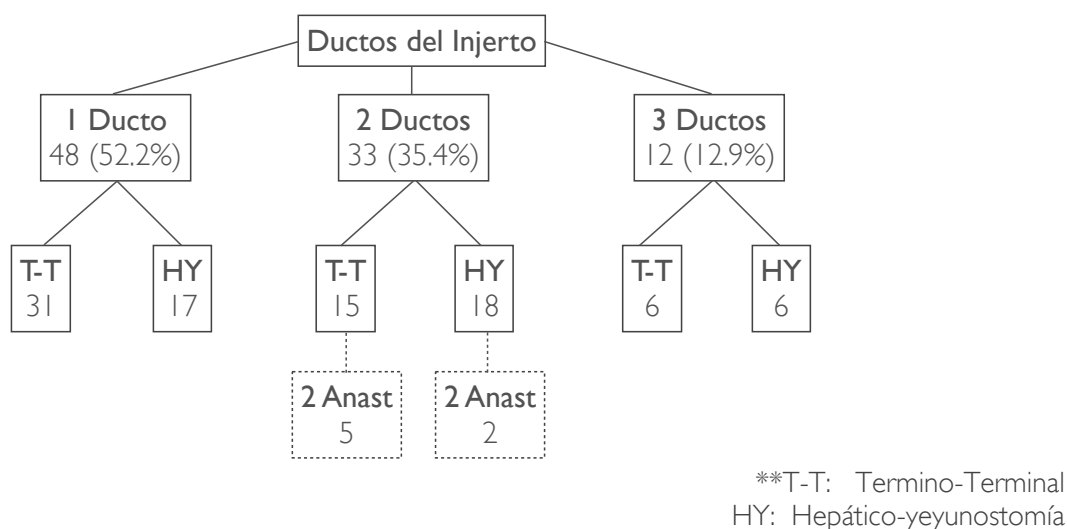


Fig.67: Número de ductos de los injertos y tipo de reconstrucción biliar realizada

La reconstrucción biliar en los injertos que contaban con un solo conducto biliar (48 injertos) se realizó mediante anastomosis ducto-a-ducto en la mayoría de ellos (31 pacientes) mientras que en 17 casos se realizó una anastomosis bilio-digestiva. En los injertos que contaban con más de un orificio biliar (44 pacientes) se empleó la hepatico-yeyunostomía para la reconstrucción biliar en 24 pacientes, siendo ésta múltiple (bi-hepatico-yeyunostomía) en 2 casos. En los restantes se realizó una plastia entre ambos ductos y una sola anastomosis. En los 21 pacientes

restantes con ductos biliares múltiples, se optó por una anastomosis bilio-biliar termino-terminal. En 16 de estos pacientes se realizó previamente a la anastomosis, una plastia entre ambos conductos de forma que se confeccionó una sola anastomosis y en los 5 pacientes restantes se realizó una anastomosis múltiple empleando el conducto cístico(Fig. 67). De forma global, el tipo de reconstrucción empleada fue conducto a conducto termino-terminal en el 55.9% de los casos, mientras que en el 41.9% restante, se realizó una hepático-yeyunostomía.

4.1.3.- RESULTADOS DEL POSTOPERATORIO PRECOZ (<90 días):

4.1.3.1.- Resultados del postoperatorio precoz en el donante:

4.1.3.1.1.- Resultados generales (Tabla 7):

El pico máximo de transaminasas de los donantes fue de 238.5 y 270 de AST y ALT respectivamente. La bilirrubina máxima de 51 $\mu\text{mol/L}$ y el tiempo de protrombina (TP) mínimo de 39.3%. La estancia hospitalaria media de los pacientes donantes fue de 13 días.

Tabla 7: Resultados generales del postoperatorio precoz del donante:

Variable	Resultado
AST máximo(UI/l)	Media \pm DE
	238.5 \pm 125.9
	Mediana
ALT máximo(UI/l)	(Mínimo-Máximo)
	206
	(59-670)
ALT máximo(UI/l)	Media \pm DE
	270.2 \pm 179.4
	Mediana
Bilirrubina máxima ($\mu\text{mol/L}$)	(Mínimo-Máximo)
	231.5
	(30-1229)
Bilirrubina máxima ($\mu\text{mol/L}$)	Media \pm DE
	62.0 \pm 33.6
	Mediana
TP mínimo (%)	(Mínimo-Máximo)
	51
	(20-182)
TP mínimo (%)	Media \pm DE
	39.3 \pm 8.2
	Mediana
INR máximo	(Mínimo-Máximo)
	41
	(23-57)
INR máximo	Media \pm DE
	2.2 \pm 0.5
	Mediana
Estancia hospitalaria (días)	(Mínimo-Máximo)
	2.09
	(1.5 - 3.8)
Estancia hospitalaria (días)	Media \pm DE
	13.0 \pm 5.1
	Mediana
Estancia hospitalaria (días)	(Mínimo-Máximo)
	12
	(7-36)

De forma sistemática se realizó a todos los donantes una determinación de ICG-15 y una volumetría los días 8 y 30 postoperatorios (DPO 8 y DPO 30), de forma que se pudo estimar el delta de volumen absoluto y de ratio respecto al peso, respecto de los valores preoperatorios, así como el porcentaje de incremento de volumen. El índice de aclaramiento de verde de indocianina (ICG) ofreció resultados más satisfactorios al mes de la intervención que al octavo día postoperatorio. Con respecto a la volumetría, ocho días tras la hepatectomía, el incremento medio de volumen (expresado en forma de ratio respecto al peso) fue del 41%, y al mes fue del 47.4%. (Tabla 8)

Tabla 8: Parámetros de volumen y función hepática del donante en el postoperatorio precoz:

Variable	Resultado	
Volumen estimado del remanente DPO8 (cm³)	Media \pm DE	931.2 \pm 240.9
	Mediana	910
	(Mínimo-Máximo)	(516-2180)
Ratio del remanente respecto al peso DPO8	Media \pm DE	1.3 \pm 0.2
	Mediana	1.5
	(Mínimo-Máximo)	(0.9-2.2)
% Incremento ratio DPO8 - Preoperatorio	Media \pm DE	41.1 \pm 10.3
	Mediana	42.1
	(Mínimo-Máximo)	(9.5-64.6)
Volumen estimado del remanente DPO30 (cm³)	Media \pm DE	1044.2 \pm 232.7
	Mediana	1000
	(Mínimo-Máximo)	(620-2089)
Ratio del remanente respecto al peso DPO30	Media \pm DE	1.5 \pm 0.28
	Mediana	1.5
	(Mínimo-Máximo)	(0.9-2.2)
% Incremento ratio DPO30 - Preoperatorio	Media \pm DE	47.4 \pm 10.1
	Mediana	48.0
	(Mínimo-Máximo)	(11.8-65.9)
ICG-15 DPO8	Media \pm DE	10.1 \pm 4.6
	Mediana	9.1
	(Mínimo-Máximo)	(4.2-28)
ICG-15 DPO30	Media \pm DE	9.5 \pm 5.7
	Mediana	9
	(Mínimo-Máximo)	(0-25)

4.1.3.1.2.- Morbilidad postoperatoria a los 90 días del donante:

En 47 donantes (50.5%) se registró algún tipo de complicación durante el postoperatorio. El 16.1% de los donantes sufrieron complicaciones mayores y el 39.8% de ellos, complicaciones menores, de forma única o múltiple.

En total tuvieron lugar 56 complicaciones en 47 donantes. De esas 56 complicaciones, el 73.2% fueron menores y el 26.7% mayores. En la *Tabla 9* se muestran las complicaciones categorizadas por gravedad.

Doce pacientes (12.9%) sufrieron una complicación Clavien IIIa, y la mitad de ellos en un número de dos. Tres pacientes tuvieron que ser reintervenidos (Clavien IIIb) todos ellos por coleperitoneo. En ningún caso hubo complicaciones tipo IV ni mortalidad peroperatoria (Clavien V).

Tabla 9: Complicaciones en el donante durante el postoperatorio precoz según la clasificación de Clavien-Dindo:

Complicación		n (%)
Clavien I		30 (32.3%)
	1 complicación	25 (26.9%)
	2 complicaciones	4 (4.3%)
	3 complicaciones	1 (1.1%)
Clavien II		11 (11.8%)
	1 complicación	9(9.7%)
	2 complicaciones	2 (2.2%)
Clavien IIIa		12 (12.9%)
	1 complicación	8 (8.6%)
	2 complicaciones	4 (4.3%)
Clavien IIIb		3 (3.2%)
Clavien IVa		0
Clavien IVb		0
Clavien V		0

Se produjeron dos **complicaciones vasculares** en forma de trombosis parcial de la vena suprahepática media en un paciente y una trombosis parcial portal en otro

caso. Ambos se resolvieron mediante tratamiento anticoagulante a dosis terapéuticas.

Dos donantes sufrieron una **complicación biliar** durante la intervención quirúrgica por lesión del confluente biliar, en todos ellos, se reparó dicha lesión mediante la realización de una hepático-yeyunostomía en el mismo acto operatorio.

La incidencia de complicación biliar en el donante fue de 17.2%, todas ellas en forma de fístulas; en ningún caso se produjo estenosis biliar. La distribución por gravedad de las fístulas según la clasificación de la ISGLS se muestra en la *Tabla10*.

Tabla 10: Complicaciones biliares y vasculares de los donantes durante el postoperatorio precoz:

Complicación biliar		n (%)
Fistula biliar		16 (17.2%)
	Tipo A	7 (7.5%)
	Tipo B	6 (6.5%)
	Tipo C	3 (3.2%)
Complicación vascular		n (%)
Trombosis de VSH Media		1 (1.1%)
Trombosis portal		1 (1.1%)

Diez pacientes (10.7%) sufrieron algún tipo de **complicación pulmonar**, en la mayoría de los casos en forma de derrame pleural sintomático que precisó drenaje; y siete pacientes (7.5%) presentaron una **complicación infecciosa** (pulmonar en tres casos, infección urinaria en otros tres y un caso de absceso de herida quirúrgica) (*Tabla11*).

Dos donantes presentaron un cuadro de **insuficiencia hepática postoperatoria** manifestado en forma de flapping y alteración analítica según el "50-50 criteria" del grupo de Belghiti; y tres pacientes más presentaron ascitis de forma aislada. En todos los casos el cuadro se resolvió de forma espontánea.

Tabla 11: Complicaciones desglosadas del donante durante el postoperatorio precoz:

Complicación pulmonar		10 (10.7%)
	Derrame sintomático	7 (7.5%)
	Infección respiratoria	3 (3.2%)
Complicación parietal		2 (2.2%)
	Absceso	1 (1.1%)
	Hematoma	1 (1.1%)
Complicación renal		4 (4.3%)
	Insuficiencia renal leve	1 (1.1%)
	Infección urinaria	3 (3.2%)
Otras complicaciones		
	Paresia gástrica	2 (2.2%)
	Fiebre origen desconocido	1 (1.1%)
	Dolor abdominal no filiado	1 (1.1%)

La tasa de **rehospitalización** a los 90 días fue del 18.2% (17 donantes) y el motivo más frecuente fue el tratamiento mediante punción percutánea de colección intraabdominal (5 pacientes, uno de ellos en dos ocasiones). Un paciente tuvo que ser rehospitalizado a causa de un coleperitoneo que precisó reintervención quirúrgica. El resto de causas quedan reflejadas en la *tabla 12*.

Dos pacientes que presentaron una fístula biliar en el postoperatorio y fueron sometidos a una opacificación del drenaje (fistulografía) previo a la retirada del mismo en régimen ambulatorio, no han sido incluidos dentro de la categoría de rehospitalización.

Tabla 12: Causas de rehospitalización en el donante:

Causas de Rehospitalización	17 (18.2%)
Coleperitoneo	1 (1.1%)
Drenaje percutáneo de colección intraabdominal	5 (5.4%)
Drenaje percutáneo de colección subcutánea	2 (2.2%)
Hematoma vaina de los rectos	1 (1.1%)
Drenaje derrame pleural sintomático	1 (1.1%)
Infección respiratoria	1 (1.1%)
Fiebre de origen desconocido / dolor abdominal no filiado	2 (2.2%)
Dolor abdominal secundario a esofagitis	1 (1.1%)

4.1.3.2.-Resultados del postoperatorio a los 90 días del receptor:

4.1.3.2.1.- Resultados generales (Tabla 13):

El pico máximo de transaminasas de los receptores fue de 518 para la AST y de 607 para la ALT. El INR máximo fue de 5.9 y el TP mínimo de 37.1%.

Tabla 13: Resultados generales del postoperatorio precoz en el receptor:

Variable		Resultado
AST máximo	Media \pm DE	518.8 \pm 1549.9
	Mediana	247.5
	(Mínimo-Máximo)	(67 - 13700)
ALT máximo	Media \pm DE	607.6 \pm 1037.6
	Mediana	358.5
	(Mínimo-Máximo)	(82 - 8550)
TP mínimo	Media \pm DE	37.1 \pm 10.6
	Mediana	38
	(Mínimo-Máximo)	(9 - 58)
INR máximo	Media \pm DE	5.9 \pm 32.0
	Mediana	1.8
	(Mínimo-Máximo)	(1.0 - 288)

La gran mayoría de los pacientes recibieron tratamiento inmunosupresor basado en Tacrolimus (84.9%) y el resto basado en Ciclosporina (14%); en un paciente no se pudo disponer de esa información.

La mediana de estancia de los pacientes en la Unidad de Reanimación fue de 9 días (mínimo 3, máximo 177) y la mediana de hospitalización total de 32 días (mínimo 3, máximo 177).

4.1.3.2.2.- Morbimortalidad postoperatoria a los 90 días del receptor:

En 62 receptores (66.7%) se registró algún tipo de complicación durante el periodo postoperatorio. El 51.6% de los receptores presentaron complicaciones mayores y el 34.4% complicaciones menores, de forma única o múltiple.

En la *tabla 14* se encuentran categorizadas las complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo. En total, 62 pacientes sufrieron un total de 107 complicaciones. De esas 107 complicaciones, 35 fueron menores (32%) y 72 mayores (67.2%).

Las complicaciones más frecuentes fueron aquellas que precisaron reintervención bajo anestesia general (tipo IIIb, 28%) seguidas de las que precisaron algún tipo de intervención bajo anestesia loco-regional (Clavien tipo IIIa, 20.4%).

Tabla 14: Complicaciones en el receptor durante el postoperatorio precoz según la clasificación de Clavien-Dindo:

Complicación		n (%)
Clavien I		17 (18.3%)
	1 complicación	16 (17.2%)
	2 complicaciones	1 (1.1%)
Clavien II		18 (19.4%)
	1 complicación	16 (17.2%)
	2 complicaciones	1 (1.1%)
	3 complicaciones	1 (1.1%)
Clavien IIIa		19 (20.4%)
	1 complicación	17 (18.3%)
	2 complicaciones	2 (2.2%)
Clavien IIIb		26 (28%)
	1 complicación	21 (22.6%)
	2 complicaciones	4 (4.3%)
	3 complicaciones	1 (1.1%)
Clavien IVa		8 (8.6%)
Clavien IVb		11 (11.8%)
Clavien V		8 (8.6%)

Analizando de forma específica los 8 pacientes fallecidos, encontramos que en 5 de ellos, la indicación de THDV fue por CHC (3 sobre cirrosis enólica y 2 sobre VHB), en 2 por cirrosis sobre VHC y en un caso por hepatitis fulminante. Seis de los pacientes fallecieron a consecuencia de complicaciones infecciosas manifestadas en forma de shock séptico refractario, 2 de ellos en el contexto de una trombosis arterial precoz que precisó reintervención quirúrgica de repermeabilización vascular.

Cabe destacar entre los pacientes fallecidos a causa de complicaciones sépticas, un paciente afecto de cirrosis VHC+ que presentó un cuadro de no-función primaria del injerto por lo que se realizó un retrasplante con órgano procedente de donante cadavérico. Presentó una evolución tórpida con shock séptico refractario.

Sobre los otros dos pacientes fallecidos intrahospitalariamente, un paciente trasplantado por hepatitis fulminante presentó una hemorragia cerebral masiva y falleció a los 3 días del THDV. Y el último paciente presentó un cuadro de hemorragia digestiva alta en forma de hematemesis secundaria a ruptura de varices esofágicas, que precisó ligadura endoscópica de las mismas. Evolucionó de forma tórpida en forma de síndrome de distress respiratorio del adulto y finalmente falleció.

Las **complicaciones biliares** (Tabla15) ocurrieron en 27 pacientes (28%), siendo la fístula biliar la más frecuente (24.7%). Las fístulas tipo A de la Clasificación de la ISGLS ocurrieron en el 6.5% de los casos, las tipo B en el 7.5% y las tipo C que requirieron intervención quirúrgica, por presentarse en forma de coleperitoneo, en el 10.8%. Cuatro pacientes sufrieron estenosis biliares precoces y todas se trataron mediante dilatación y/o colocación de prótesis biliar temporal.

En lo que respecta a las **complicaciones vasculares** (Tabla15), seis pacientes (6.4%) sufrieron trombosis arterial precoz, dos de los cuales tuvieron que ser retrasplantados con carácter urgente. En los tres casos restantes se optó por el tratamiento bien endovascular, bien quirúrgico.

Ocurrió un caso de trombosis portal y otro de trombosis de VSH que se resolvieron ambas mediante terapia endovascular y tratamiento anticoagulante.

Tabla 15: Complicaciones biliares y vasculares del receptor durante el postoperatorio precoz:

Complicación biliar		n (%)
Fistula biliar		23 (24.7%)
	Tipo A	6 (6.5%)
	Tipo B	7 (7.5%)
	Tipo C	10 (10.8%)
Estenosis biliar		4 (4.3%)
Complicación vascular		n (%)
Complicación arterial		
	Trombosis	6 (6.4%)
Complicación portal		
	Trombosis	1 (1.1%)
Complicación VSH		
	Outflow block	1 (1.1%)

Dieciocho pacientes sufrieron un **hemoperitoneo** en el postoperatorio inmediato y 13 de ellos precisaron tratamiento quirúrgico urgente; en el resto de los casos, dada la estabilidad hemodinámica, se optó por hemotransfusión y tratamiento conservador.

Cinco pacientes tuvieron que ser sometidos a **retrasplante urgente** (5.4%): dos por trombosis arterial aguda precoz como ya se comentó previamente, dos (2.2%) por una no-función primaria (PNF: primary non-function) y el último caso por un síndrome de small-for-size; todos ellos recibieron un injerto cadavérico.

Ocurrieron cinco casos (5.4%) de **rechazo agudo** que precisaron tratamiento con bolus de esteroides y que evolucionaron de forma correcta posteriormente.

Se produjeron **complicaciones sépticas** en 20 pacientes (21.5%) y 13 pacientes presentaron **insuficiencia renal** que en ningún caso precisó de hemodiálisis. El 8.6% de los pacientes presentaron algún tipo de **complicación respiratoria**, siendo la más frecuente el derrame pleural sintomático que precisó drenaje.

4.1.4.- RESULTADOS DE LA MORBI-MORTALIDAD A MEDIO-LARGO PLAZO (>90 DÍAS):

4.1.4.1.- Resultados de morbi-mortalidad >90días en el donante:

La mediana de seguimiento de los donantes fue de 387.3 días, con un seguimiento mínimo de 17 días en un donante que rechazó los controles postoperatorios y un seguimiento máximo de 3,274 días (8.9 años)

Durante este período un solo donante falleció a causa de una neoplasia de pulmón a los cinco años de la donación. Ningún donante presentó complicaciones biliares a largo plazo. Dos pacientes presentaron depresión durante el seguimiento y en un caso se detectó una linfangitis de miembro superior. Una donante presentó una alopecia areata posicional con la consecuente repercusión psicológica.

De forma sistemática se realizó a todos los donantes un TAC con estimación volumétrica del remanente al año postoperatorio y se calcularon el ratio respecto al peso del paciente, así como el delta de volumen y el porcentaje de incremento de tamaño respecto al estimado de forma preoperatoria. Al cabo de un año, los injertos habían incrementado su tamaño una media de 56% aproximadamente (*Tabla 16*):

Tabla 16: Parámetros volumétricos del donante a largo plazo:

Variable		Resultado
Volumen estimado del injerto a 1 año (cm ³)	Media ± DE	1267 ± 266.8
	Mediana	1199
	(Mínimo-Máximo)	(800-1963)
Ratio respecto al peso estimado a 1 año	Media ± DE	1.9 ± 0.4
	Mediana	1.8
	(Mínimo-Máximo)	(1.2-2.8)
% Incremento del ratio 1 año - preoperatorio	Media ± DE	55.8 ± 8.1
	Mediana	56.5
	(Mínimo-Máximo)	(38.3-67.3)

4.1.4.2.- Resultados de morbi-mortalidad >90días en el receptor:

El seguimiento medio de los receptores fue de 1710.4 días (4.6 años) y durante este período el 43% de los pacientes (40 sujetos) presentaron una o más complicaciones tardías.

Un solo paciente presentó una **estenosis arterial tardía** que se trató mediante angioplastia con colocación de stent. A destacar que este paciente fue el único caso de **rechazo crónico** detectado en la serie y que al final del período de seguimiento se encontraba vivo y con injerto funcionante (Tabla 17).

Tabla 17: Complicaciones tardías del receptor:

Complicaciones tardías	n (%)
Estenosis arterial tardía	1 (1.1%)
Estenosis biliar tardía	22 (23.7%)
Rechazo crónico	1 (1.1%)
Tumor de novo	7 (7.5%)
Retrasplante tardío	2 (2.1%)
Complicación parietal (eventración)	2 (2.1%)

Veintidós pacientes (23.7%) presentaron una **estenosis biliar tardía** con una media de demora de presentación de 399.4 días, (DE 270; rango 120-2190 días). De ellos, 15 pacientes eran portadores de una anastomosis ducto-a-ducto y 7 de una hepático-yeyunostomía

En la mayor parte de ellos (20 pacientes) se optó por un tratamiento percutáneo mediante dilatación +/- colocación de prótesis o CPRE . En los 2 pacientes restantes se optó por la reparación quirúrgica como primera opción mediante la confección de una anastomosis bilio-digestiva que fue efectiva en sólo uno de los casos, mientras que el otro presentó una re-estenosis que acabó necesitando una segunda reparación quirúrgica.

Trece de los pacientes tratados mediante abordaje percutáneo o CPRE, volvieron a presentar una re-estenosis biliar. Tres de ellos desarrollaron una cirrosis biliar secundaria con el resultado de muerte en dos pacientes y retrasplante en uno. En cuatro pacientes se optó por repetir el tratamiento percutáneo que fue exitoso en 3 casos y el cuarto requirió tratamiento quirúrgico. En seis pacientes se indicó tratamiento quirúrgico de la re-estenosis que fue efectivo en 4 casos; los dos pacientes restantes desarrollaron una cirrosis biliar secundaria que necesitó reTH en un paciente y que causó la muerte al otro (Figura 68).

En total el **retrasplante tardío** se indicó en dos pacientes (2.15%), precisamente en los que desarrollaron cirrosis biliar secundaria a los dos años del diagnóstico de la estenosis de la vía biliar.

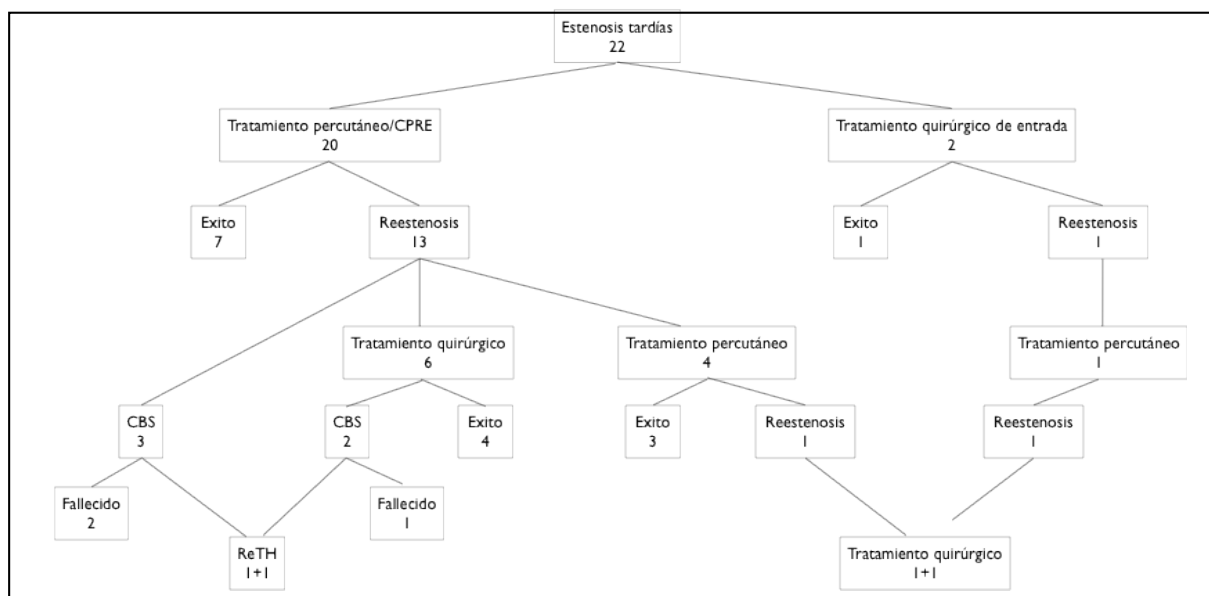


Figura 68: Resumen del manejo terapéutico de los receptores que presentaron estenosis biliar tardía

Dos pacientes (2.1%) fueron reintervenidos para reparar una **eventración**, 7 pacientes desarrollaron **tumores de novo** (7.5%) y 11 presentaron **reinfección por el VHC** (11.8% del total de la serie, 68.7% del grupo de pacientes trasplantados VHC+) de los que sólo uno de ellos había fallecido al final del seguimiento.

De los 7 pacientes VIH+ trasplantados, dos pacientes fallecieron durante el período peroperatorio. Uno de ellos por un fallo primario del injerto que falleció a pesar del retrasplante urgente, y otro por complicaciones sépticas graves. Prácticamente la mitad de los pacientes VIH+ presentaron complicaciones sépticas e insuficiencia renal durante el postoperatorio precoz.

Dentro de los pacientes trasplantados por hepatitis fulminante, uno de ellos falleció en el período peroperatorio debido a hemorragia cerebral masiva y dos presentaron cuadros de hemoperitoneo durante el postoperatorio precoz.

4.1.5.- RESULTADOS DE SUPERVIVENCIA DE LOS RECEPTORES:

Al final del período de seguimiento del estudio, 72 de los 93 pacientes (77.4%) estaban vivos. La supervivencia actuarial de la serie global fue del 89.2% al año, 83.4% a los tres años, 78.7% a los 5 años y del 70.9% a los 9 años(Fig 69).

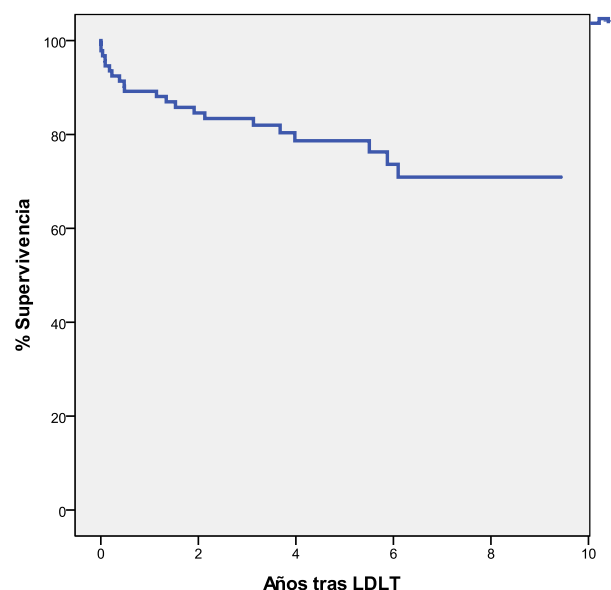
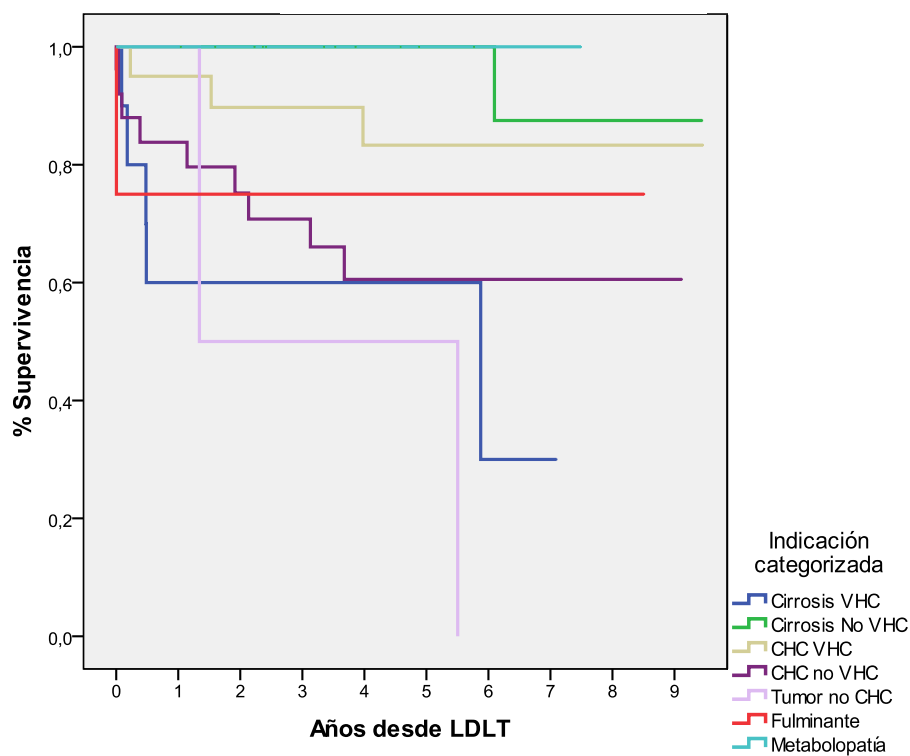


Figura 69: Supervivencia actuarial de toda la serie de receptores

Analizada la supervivencia según etiología se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos diagnósticos a la indicación ($p=0.002$)(Figura 70).

Figura 70: Supervivencia global de los receptores según indicación de trasplante:



Supervivencia	1 año	3 años	5 años	9 años	p
Cirrosis VHC (sin CHC) (n=10)	60%	60%	60%	30%	0.002
Cirrosis No VHC (n=8)	100 %	100%	100%	87.5%	
CHC (n=45)	88.8%	79.3%	70.8%	70.8%	
CHC con VHC+ (n=20)	95%	89.7%	83.3%	83.3%	
CHC sin VHC+ (n=25)	83.8%	70.8%	60.5%	60.5%	
Tumor no CHC (n=2)	100%	50%	50%	0%	
Fulminante (n=4)	75%	75%	75%	75%	
Metabolopatía (n=14)	100%	100%	100%	100%	

Se observó que los mejores resultados correspondieron a la patología “benigna” (metabopatías) con un 100% de supervivencia al año, 3, 5 y 9 años (período máximo de seguimiento), seguida de las cirrosis no virales (que incluyen las colestáticas, alcohólicas autoinmunes y criptogenéticas) con 82.4%, 72.9%, 61.6% y 61.6% al año, tres, cinco y nueve años respectivamente. Los peores resultados durante el primer año correspondieron a la cirrosis viral C y las hepatitis fulminantes con 60% y 75% respectivamente.

Durante el primer año, los pacientes trasplantados por CHC presentaron mejores cifras de supervivencia que las cirrosis por VHC y los fallos hepáticos fulminantes (88.8%, 60% y 75% respectivamente).

A los cinco años, la supervivencia disminuyó en los pacientes trasplantados por CHC (76.7%) y curiosamente la supervivencia fue peor en pacientes con CHC sobre cirrosis no VHC frente a aquellos con CHC sobre cirrosis VHC (60.5% vs 83.3% respectivamente). En ambos grupos de pacientes el tamaño y número de nódulos, así como la realización de tratamientos pre-trasplante era comparable.

Al final del seguimiento (9 años), los peores resultados correspondieron a los pacientes trasplantados por tumores no-CHC (ningún superviviente) seguido por las cirrosis por VHC (30%).

4.2.- ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN LA CURVA DE APRENDIZAJE:

Con el objetivo de determinar la influencia que pudiera tener la curva de aprendizaje, se han analizado los resultados obtenidos con los 25 primeros THDV frente a los 68 restantes.

4.2.1.- RESULTADOS EN EL DONANTE:

La edad del donante fue comparable entre ambos grupos, pero en los primeros 25 no hubo ningún donante de edad superior a los 55 años ($p=0.018$) (Tabla18).

Tabla 18: Comparativa de las características pre- y perioperatorias de los donantes:

	Primeros 25 casos	Restantes 68 casos	p
Edad (años)	37.0 ± 10.7	40.2 ± 13.3	0.282
Edad > 55 (n[%])	0 (0%)	13 (19.1%)	0.018
Sexo M/F (n[%])	10/15	23/45	0.581
Peso donante (Kg)	69.2 ± 10.0	67.8 ± 15.3	0.675
Anatomía del injerto dcho/izq (n[%])	25(100%)/0(0%)	65(95.6%)/3(4.4%)	0.286
Peso injerto (g)	964.8 ± 237.5	873.1 ± 233.2	0.603
Ratio remanente/peso	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.2	0.397
Pérdida sanguínea intraoperatoria (cm ³)	630 ± 564.2	754.1 ± 620.7	0.390
AutoTransfusión (n[%])	9 (36%)	14 (20.6%)	0.127
Preacondicionamiento (n[%])	7(28%)	30(44.1%)	0.159
Delta presión portal pre-post (cm H₂O)	6.2 ± 1.8	4.1 ± 3.2	0.011
Tiempo operatorio (min)	298 ± 50.6	286 ± 73.6	0.463
AST Máximo (UI/l)	192.6 ± 80.5	254.7 ± 136.5	0.036
ALT Máximo (UI/l)	210.4 ± 103.6	290.0 ± 197.0	0.058
INR máximo	2.3 ± 0.6	2.2 ± 0.5	0.877
Estancia hospitalaria total (días)	11.6 ± 3.5	13.6 ± 5.5	0.112

En los primeros 25 casos, todos los injertos fueron derechos, con un ratio del remanente comparable y en ningún caso se incluyó la VSH media ($p=0.001$). El tiempo operatorio fue comparable entre ambos grupos así como las pérdidas sanguíneas y las necesidades de hemotransfusión.

Los 25 primeros donantes presentaron mayores diferencias de presión portal pre- y post-hepatectomía así como picos de hipertransaminemia inferiores en comparación con los 68 siguientes.

En cuanto a la morbilidad postoperatoria, llama la atención un número significativamente menor de complicaciones a los 90 días en los primeros 25 casos ($p=0.002$), aunque analizados según la clasificación de Clavien estas diferencias no se hicieron evidentes. La incidencia de complicaciones biliares y la estancia hospitalaria fueron comparables así como la tasa de rehospitalización de los donantes (Tabla 19).

Tabla 19: Comparativa de la morbilidad postoperatoria de los donantes:

	Primeros 25 casos	Restantes 68 casos	p
Complicaciones 90 días	6 (24%)	41 (60.3%)	0.002
Complicación biliar 90d	5 (20%)	13 (19.1%)	0.924
Tipo complicación biliar			0.972
- Lesión peroperatoria	0 (0%)	3 (4.4%)	
- Fístula biliar	7 (28%)	3 (4.4%)	
. Tipo A	2 (8%)	5 (7.4%)	
. Tipo B	2 (8%)	4 (5.9%)	
. Tipo C	1 (1.1%)	2 (2.9%)	
Ascitis	0 (0%)	5 (7.4%)	0.163
Complicación pulmonar 90d	1 (4%)	9 (13.2%)	0.606
Complicación séptica 90d	0 (0%)	7 (7.5%)	0.095
Insuficiencia renal 90d	0 (0%)	1 (1.5%)	0.464
Complicación Clavien I	6 (24%)	24 (35.3%)	0.302
Complicación Clavien II	2 (8%)	9 (13.2%)	0.488
Complicación Clavien IIIa	3 (12%)	9 (13.2%)	0.875
Complicación Clavien IIIb	1 (4%)	2 (2.9%)	0.798
Complicación Clavien IVa	0	0	
Complicación Clavien IVb	0	0	
Complicación Clavien V	0	0	
Complicación Mayor \geq III	4 (16%)	11 (16.1%)	0.984
Rehospitalización 90d	4 (16%)	14 (20.6%)	0.232

4.2.2.- RESULTADOS EN EL RECEPTOR:

La edad de los 25 primeros receptores fue significativamente menor que en los restantes de la serie y su GBWR calculado preoperatoriamente fue mayor en el primer grupo. Se objetivaron diferencias en cuanto al tipo de hepatopatía que motivó la indicación del THDV como se muestra en la *tabla20*, aunque la gravedad de la misma determinada por la puntuación MELD fue comparable.

Tabla 20:Comparativa de las características pre- e intraoperatorias de los receptores:

	Primeros 25 casos	Restantes 68 casos	p
Edad(Años)	39.4 ± 13.0	48.1 ± 12.2	0.004
Edad>60 años(n)	0 (0%)	10 (14.7%)	0.042
MELD	16.2 ± 10.4	17.3 ± 9.1	0.640
Indicación THDV(n[%])			<0.001
Cirrosis viral	4 (16%)	13 (19.1%)	
Cirrosis no viral	0 (0%)	12 (17.6%)	
CHC	14 (56%)	30 (44.1%)	
Fulminante	4 (16%)	0 (0%)	
Metabolopatía	1 (4%)	13 (19.1%)	
VHC	8 (32%)	23 (33.8%)	
VIH(n[%])	1 (4%)	5 (7.3%)	0.434
GBWR teórico preoperatorio	1.4 ± 0.5	1.2 ± 0.3	0.039
GBWR<0.8(n[%])	4 (16%)	8 (11.8%)	0.589
CIT(min)	88 ± 61.6	94.2 ± 33.9	0.538
CIT >60(n[%])	20 (80%)	60 (88.2%)	0.310
Transfusión(n[%])	18 (72%)	39 (58.2%)	0.225
Num CCHH	3.6 ± 3.9	5.48 ± 7.2	0.244
APC(n[%])	17 (68%)	33 (48.5%)	0.095
Anatomía injerto (dcho/izq)	25(100%)/0 (0%)	65(95.6%)/3(4.4%)	0.286
Injerto incluyendo VSHM(n[%])	0 (0%)	25 (36.8%)	<0.001
Reimplantación VSHM,VSHDinf o tributaria(n[%])	4 (16%)	35 (51.5%)	0.002
Sustitución VCI por goretex(n[%])	0 (0%)	6 (8.8%)	0.125
Injerto arterial(n[%])	0 (0%)	1 (1.5%)	0.542
Injerto VSH(n[%])	0 (0%)	8 (11.8%)	0.073
Anastomosis biliar T-T(n[%])	24 (96%)	28 (41.2%)	<0.001
Número de ductos biliares (1/>1)(n[%])	15(60%)/10(40%)	33(49.3%)/34(50.7%)	0.359
Número de anastomosis biliares (1/>1)(n[%])	22(88%)/3(12%)	61(93.8%)/4(6.2%)	0.354

Intraoperatoriamente, el tiempo de isquemia y la necesidad de transfusión fueron comparables y el único detalle técnico diferente fue el tipo de anastomosis biliar que en los primeros 25 casos fue bilio-biliar en la práctica totalidad de los receptores (p<0.001) aunque no se encontraron diferencias en el número de ductos a anastomosar.

En cuanto a la morbilidad postoperatoria, no se encontraron diferencias en las complicaciones globales, complicaciones según Clavien, complicaciones biliares (ni precoces ni tardías), complicaciones vasculares, tasa de retrasplante ni estancia hospitalaria. Únicamente se hallaron diferencias significativas en el tipo de régimen inmunosupresor empleado (Tabla 21).

Tabla 21: Comparativa de la morbilidad postoperatoria de los receptores:

	Primeros 25 casos	Restantes 68 casos	p
Complicaciones 90 días	15 (60%)	47 (69.1%)	0.408
Complicación Clavien I	5 (20%)	12 (17.6%)	0.795
Complicación Clavien II	4 (16%)	14 (20.6%)	0.620
Complicación Clavien IIIa	2 (8%)	17 (25%)	0.071
Complicación Clavien IIIb	10 (40%)	16 (23.5%)	0.117
Complicación Clavien IVa	1 (4%)	7 (10.3%)	0.337
Complicación Clavien IVb	4 (16%)	7 (10.3%)	0.450
Complicación Clavien V	1 (4%)	7 (10.3%)	0.337
Complicación Mayor (>=III)	11 (44%)	33 (48.5%)	0.698
Complicación biliar 90d	7 (28%)	19 (27.9%)	0.996
Estenosis biliar 90d	1 (4%)	3 (4.4%)	0.931
Fistula biliar	6 (24%)	17 (25%)	0.921
Tipo fistula biliar			
A	3 (12%)	3 (4.4%)	0.187
B	0 (0%)	7 (10.3%)	0.095
C	3 (12%)	7 (10.3%)	0.814
Trombosis arterial 90d	3 (12%)	3 (4.4%)	0.187
Trombosis portal 90d	0 (0%)	1 (1.5%)	0.542
Outflow block	0 (0%)	1 (1.5%)	0.542
Hemoperitoneo 90d	6 (24%)	12 (17.6%)	0.492
Complicación pulmonar 90d	2 (8%)	6 (8.9%)	0.164
Complicación séptica 90d	4 (16%)	16 (23.5%)	0.433
Insuficiencia renal 90d	2 (8%)	11 (16.2%)	0.313
Retrasplante 90d	2 (8%)	3 (4.4%)	0.496
Rechazo agudo	1 (4%)	4 (5.9%)	0.721
PNF	0 (0%)	2 (2.9%)	0.386
Hemoperitoneo 90d	6 (24%)	12 (17.6%)	0.492
Estancia REA	9.5 ± 6.0	15.0 ± 21.9	0.218
Estancia hospitalaria total	35.7 ± 18.0	37.6 ± 23.8	0.720
Complicaciones tardías	12 (48%)	28 (41.2%)	0.556
Estenosis biliar tardía	8 (32%)	14 (20.6%)	0.251
Estenosis arterial tardía	0 (0%)	1 (1.5%)	0.542
Rechazo crónico	0 (0%)	1 (1.5%)	0.542
Tumor de novo	3 (12%)	4 (5.9%)	0.321
Recidiva viral	4 (16%)	7 (10.3%)	0.450
Inmunosupresión			0.048
Tacrolimus-based	25 (100%)	54 (79.4%)	
Ciclosporina-based	0 (0%)	13 (19.1%)	

La supervivencia al año, tres y cinco años de los primeros 25 pacientes THDV fue del 96%, 84%, y del 80% y del 86.7%, 83.3% y 77.8% en los 68 pacientes restantes, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.671$) (Fig.71).

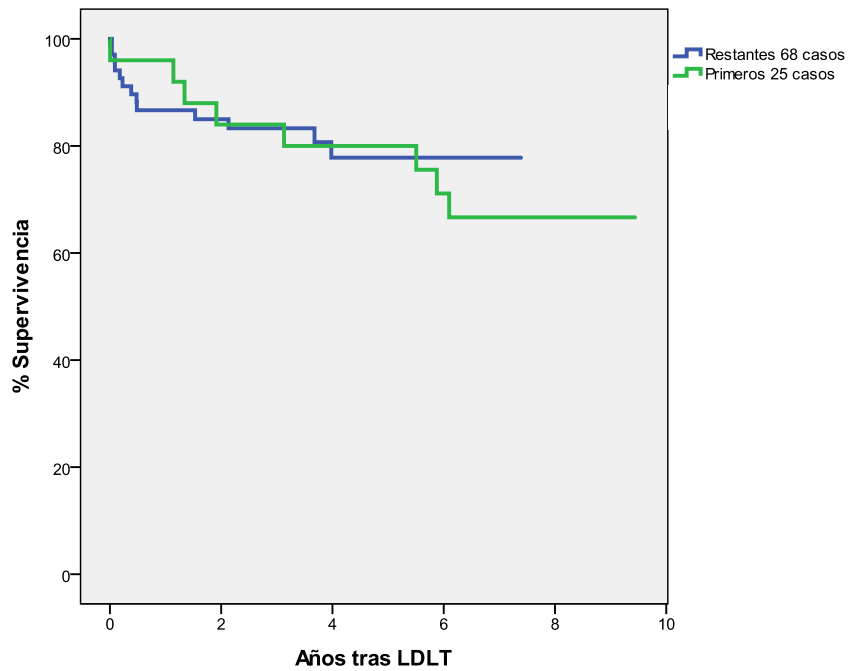


Figura 71: Supervivencia global de la serie según curva de aprendizaje

4.3.- ANÁLISIS ESPECÍFICO DE LOS CHC:

4.3.1.- Características preoperatorias:

La presencia de CHC sentó la indicación de trasplante en 45 pacientes. En otros dos casos, se hallaron CHC incidentales en la pieza operatoria, no conocidos previamente (estos pacientes no serán incluidos en el análisis por no disponer de datos preoperatorios).

El escenario en que estos CHC se presentaron está representado en la *tabla 22*. La situación más frecuente fue la presencia de CHC sobre cirrosis hepática viral por el VHC. Tres de los receptores de THDV por CHC presentaban además serologías positivas para el VIH.

Tabla 22: Etiología de los CHC

Etiología CHC	n (%)
VHC	18 (19.4%)
VHB	8 (8.6%)
VHB+VHD	1 (1.1%)
VHC + Alcohol	2 (2.2%)
Alcohol	5 (5.4%)
Hígado sano	6 (6.5%)
Cirrosis criptogénica	1 (1.1%)
Hemocromatosis	1 (1.1%)
Cirrosis Autoinmune	1 (1.1%)
Poliadenomatosis	1 (1.1%)
α 1 Antitripsina	1 (1.1%)

La edad media de los receptores de THDV por CHC fue algo superior que la media de edad de la serie global. La situación funcional hepática comprometida de los receptores queda reflejada por la clasificación de Child-Pugh según la cual el 31.1% de los pacientes fueron clasificados como Child C, el 22.2% como Child B y el 31.1% como Child A. En 6 casos, el CHC se desarrolló sobre hígado sano. La puntuación media de MELD fue de 14 ± 6.2 (*Tabla 23*).

La mediana del número de nódulos por paciente fue de tres, (siendo el mínimo uno, y el máximo de diez lesiones) con un valor medio del tamaño máximo de 39.4 ± 33.1 mm (siendo el tamaño mínimo de 10mm y el máximo de 170mm).

Excluyendo a dos pacientes del análisis debido a la ausencia de datos completos, el 60% de los pacientes cumplían los criterios de Milán[75] en el momento de la indicación del trasplante y el 35.6% quedaban fuera de él. En cuanto a los criterios de la Universidad de San Francisco (UCSF)[77], el 71.1% de los pacientes cumplían dichos criterios mientras que el 24.4% quedaban fuera de ellos.

Tabla 23: Características preoperatorias de los pacientes con CHC y de los nódulos de CHC:

Variable		Resultado
Edad pacientes (años)	Media \pm DE	50.1 \pm 11.1
	Mediana	53
	(Mínimo-Máximo)	(16-66)
Child-Pugh pacientes (n[%])	No cirrosis	6 (13.3%)
	A	14 (31.1%)
	B	10 (22.2%)
	C	14 (31.1%)
MELD pacientes	Media \pm DE	14.0 \pm 6.2
	Mediana	13
	(Mínimo-Máximo)	(7-29)
Número de nódulos	Media \pm DE	2.8 \pm 2.0
	Mediana	3
	(Mínimo-Máximo)	(1-10)
Tamaño máximo de nódulos (mm)	Media \pm DE	39.2 \pm 33.1
	Mediana	30
	(Mínimo-Máximo)	(10-170)
Criterio de Milán* (n[%])	Milán- in	27 (60%)
	Milán- out	16 (35.6%)
Criterio UCSF* (n[%])	UCSF- in	32 (71.1%)
	UCSF-out	11 (24.4%)
Tratamiento pre-THDV (n[%])	Si	32 (71.1%)
	No	13 (28.8%)
Tipo de tratamiento pre-THDV (n[%])	Radiofrecuencia	3 (6.7% del total; 9.3% de los tratados)
	TACE**	31 (68.9% del total; 93.9% de los tratados)
	Num sesión	2 (0-4)

*No data en 2 pacientes

**TACE: transarterial chemoembolization: quimioembolización intraarterial

En la mayoría de los pacientes (73.3%) se realizó tratamiento del CHC pre-THDV y en el 93.9% de los casos tratados, la quimioembolización arterial (TACE: transarterial chemo-embolization) fue el tratamiento de elección. Se realizó radiofrecuencia en tres pacientes, dos de los cuales también recibieron tratamiento con TACE.

4.3.2.- Características histológicas post-trasplante:

Como ya se ha comentado previamente, en dos pacientes trasplantados por otras causas (cirrosis enólica y cirrosis por VHB+VHD) se encontraron CHC incidentales. De forma inversa, en 5 pacientes cuya indicación de THDV fue el CHC, no se objetivó en la pieza operatoria nódulo tumoral. En 8 pacientes se constató una necrosis tumoral total del nódulo.

El número de nódulos hallados en la pieza operatoria fue menor que los diagnosticados preoperatoriamente pero su tamaño fue superior.

Tras el análisis anatómo-patológico, el 42.2% de los pacientes se encontraban fuera de los criterios de Milán (frente a los 35.6% del estudio preoperatorio), por lo que se existió una infra-estadificación en el 15.6% de los pacientes según Milán.

Aunque de forma menos marcada, también ocurrió lo mismo con los criterios de la UCSF: el 31.1 % de los pacientes se encontraban fuera de los criterios en el examen histológico (frente a un 24.4% preoperatorio), constatando una infraestadificación en el 8.9% de ellos (*Tabla 24*).

Los nódulos presentaron invasión macrovascular en el 11.1% de los casos e invasión microvascular en el 24.4%. Se constató satelitosis en el 33% de los pacientes.

Tabla 24: Características histológicas de los nódulos de CHC post-trasplante y concordancia con diagnóstico pre-trasplante

Variable		Resultado
Número de nódulos	Media \pm DE	2.7 \pm 2.9
	Mediana	2
	(Mínimo-Máximo)	(0-15)
Tamaño máximo de nódulos (mm)	Media \pm DE	41.0 \pm 34.4
	Mediana	30
	(Mínimo-Máximo)	(10-170)
Criterio de Milán histológico (n[%])	Milán- in	22 (48.9%)
	Milán- out	19 (42.2%)
	No data	4 (8.9%)
Concordancia Milán radiológico-histológico (n[%])	Correcto	30 (66.7%)
	Infraestadificación	7 (15.6%)
	Supraestadificación	3 (6.7%)
	No data	5 (13.3%)
Criterio UCSF histológico (n[%])	UCSF in	30 (66.7%)
	UCSF out	14 (31.1%)
	No data	1 (2.2%)
Concordancia UCSF radiológico-histológico (n[%])	Correcto	35 (77.8%)
	Infraestadificación	4 (8.9%)
	Supraestadificación	4 (8.9%)
	No data	2 (4.4%)

Comparando específicamente los pacientes con CHC sometidos a THDV durante los inicios del programa (primeros 25 casos) frente a los restantes pacientes, observamos que mientras el número de nódulos se mantuvo comparable, el diámetro máximo de los mismos fue mayor en el primer grupo.

En los inicios de la serie, un número significativamente mayor de pacientes se encontraba fuera de los criterios de Milán y de los UCSF tanto en el estudio preoperatorio, como tras la confirmación histológica. La proporción de pacientes que recibieron un tratamiento previo al trasplante también fue mayor en los inicios de la serie (Tabla 25).

Tabla 25: Comparativa de las características de los CHC:

	Primeros 25 pacientes	Restantes 68 pacientes	p
Indicación por CHC (n[%])	14(56%)	31(45.6%)	0.373
Número de nódulos	2.8 ± 2.0	2 ± 2.1	0.217
Tamaño máximo de los nódulos (mm)	47.4 ± 40.2	27.1 ± 10.6	0.050
Criterio de Milán preTHDV (n[%])			0.010
In	12 (48%)	17 (85%)	
Out	13 (52%)	3 (15%)	
Criterio UCSF preLDT (n[%])			0.007
In	15 (60%)	19(95%)	
Out	10 (40%)	1 (5%)	
Tratamiento preTHDV (n[%])	21 (84%)	11 (55%)	0.033
. RF	2 (8%)	1 (5%)	0.688
. TACE	20 (80%)	11 (55%)	0.072
Criterio de Milán histológico (n[%])			<0.001
In	7 (30.4%)	16(84.2%)	
Out	16 (69.6%)	3 (15.8%)	
Criterio UCSF histológico (n[%])			0.008
In	13 (52%)	17 (89.5%)	
Out	12 (48%)	2 (10.5%)	

4.3.3.- Resultados de supervivencia y recidiva:

El tiempo de seguimiento medio de los pacientes trasplantados por CHC fue de 1886.9 días (DE 1041.9, mínimo 126 y máximo 3676 días).

Durante este período 7 pacientes (15.6%) presentaron recidiva, y cabe destacar que todos ellos se encontraban fuera de los criterios de Milán en el momento de su indicación al THDV. El tiempo medio transcurrido hasta la recidiva fue de 825 días (mínimo de 181 y un máximo de 2358 días), y la mayor parte de ellas ocurrieron a nivel extrahepático (8.9%) (Tablas 26 y 27).

Todos los pacientes que presentaron recidiva fallecieron y seis pacientes más fallecieron durante el seguimiento por causas no tumorales, por lo que al final del período de seguimiento el 68.9% de los pacientes de la serie (n=31) estaban vivos, la mayor parte de ellos sin recidiva (n= 28).

Tabla 26: Estatus de los receptores al final del seguimiento:

Estatus al final del seguimiento		n (%)
Vivo		31 (68.9%)
	Sin recidiva	28 (68.2%)
	Con recidiva	0 (0%)
Fallecido		13 (28.8%)
	Sin recidiva	6 (13.3%)
	Con recidiva	7 (15.6%)
Perdido		1 (1.1%)

Tabla 27: Lugar de recidiva tumoral de los CHC

Lugar de recidiva tumoral	n
Hígado exclusivamente	1
Hígado, pulmón y suprarrenal	1
Hígado y pulmón	1
Pulmón	1
Hueso	2
Pulmón, hueso y SNC	1

La supervivencia actuarial de los pacientes trasplantados por CHC fue del 86.3%, 81.6% y 70.2% al año, los tres años y cinco años respectivamente. Ningún paciente obtuvo una supervivencia superior a los 10 años (Fig. 72). La supervivencia libre de recidiva fue de 94.9%, 84.1% y 84.1% al año, tres y cinco años respectivamente (Fig. 73).

Figuras 72 y 73: Supervivencia global y Supervivencia libre de recidiva de los receptores trasplantados por CHC:

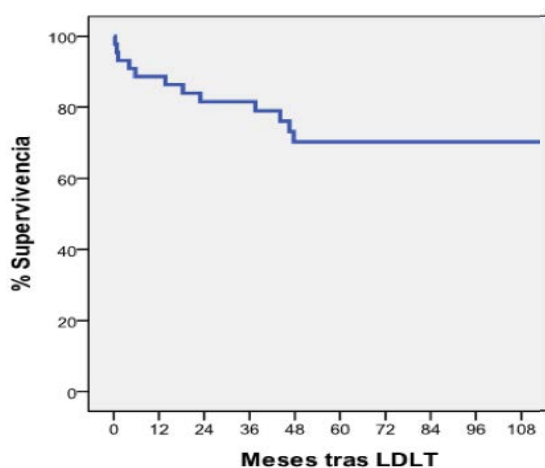


Fig. 72

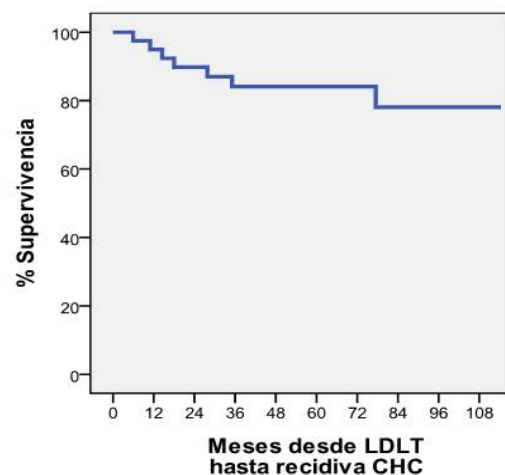
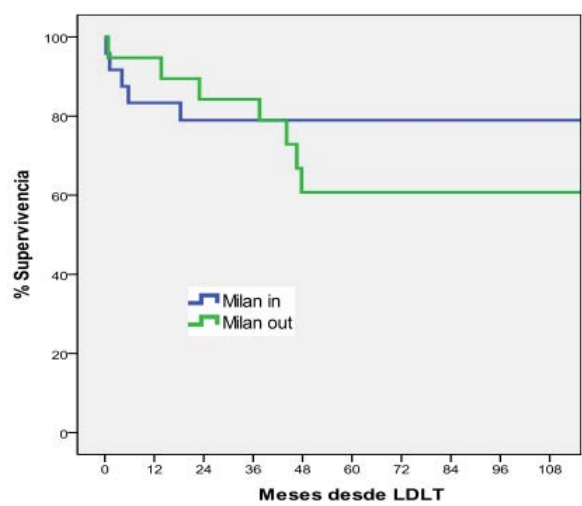


Fig. 73

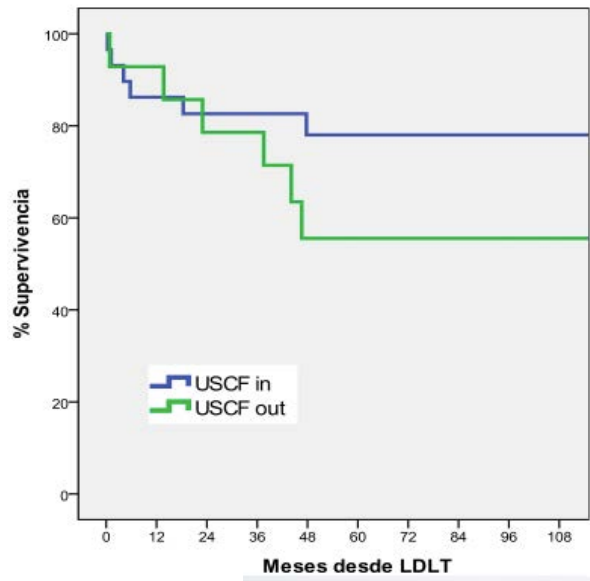
4.3.4.1.- Análisis comparativo de supervivencia según cumplimiento de criterios:

Aunque no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia actuarial de los pacientes que cumplían o no los criterios de Milán al estudio histológico de la pieza (p=0.447), y así tampoco al comparar los criterios de UCSF (p=0.207), la tendencia fue hacia resultados más desfavorables en pacientes fuera de criterio (Fig. 74 y 75).



Supervivencia global del paciente	Milan in	Milan out	p
1 año	83.3%	94.7%	0.418
3 años	78.9%	84.2%	
5 años	78.9%	60.7%	

Figura 74. Supervivencia global del paciente según cumplimiento de Criterios de Milan



Supervivencia global del paciente	UCSF in	UCSF out	p
1 año	86.2%	92.9%	0.207
3 años	82.6%	78.6%	
5 años	78%	55.6%	

Figura 75. Supervivencia global del paciente según cumplimiento de Criterios de UCSF

Se demostró una recidiva claramente mayor en los pacientes que se encontraban fuera de los criterios de Milán (15% vs 0%, $p=0.008$) y de UCSF (13.3% vs 2.2%, $p=0.003$). Dada la escaso tamaño muestral de los pacientes que presentaron recidiva, ha sido imposible realizar el análisis comparativo de la supervivencia libre de recidiva entre pacientes que cumplían o no criterios.

5.- DISCUSIÓN

El trasplante hepático es la única opción curativa para muchos pacientes afectados de hepatopatía terminal. Gracias a los avances técnicos, tecnológicos e inmunosupresores, muchas limitaciones del trasplante han desaparecido, convirtiendo en potenciales receptores a un número cada vez mayor de pacientes.

A pesar de que el número de indicaciones de trasplante aumenta de forma progresiva, la disponibilidad de donantes determina y limita el número de pacientes que finalmente recibirán un órgano.

Esta situación es prácticamente universal y el reto fundamental al que se enfrentan los equipos de trasplante actualmente es lograr la expansión del pool de donantes. A tal fin han ido encaminados la mayor parte de los avances obtenidos en los últimos años.

Innumerables estudios han avalado que características como la esteatosis hepática, edad avanzada, serologías virales positivas y antecedentes neoplásicos del donante (criterios expandidos del donante: ECD) no constituyen actualmente contraindicaciones a la donación, sino al contrario, contribuyen a incrementar el número de órganos disponibles. Asimismo han demostrado que los resultados obtenidos con el trasplante de este tipo de injertos, en receptores seleccionados, son comparables en la gran mayoría de los casos [128, 129, 130, 132].

Los recursos actuales para implementar la donación son múltiples, y aunque de forma individualizada los donantes no convencionales sólo logran aumentar de forma discreta el número de órganos disponibles, la suma de todas las alternativas disponibles, constituye una cifra no despreciable.

El empleo, bajo estrictos criterios de selección, de órganos procedentes de donantes en asistolia ha alcanzado resultados comparables a los de cualquier ECD y desde luego, mejores que la alternativa a la muerte en lista de espera del paciente [174]. Los estudios en modelos animales sobre nuevas técnicas de preservación y perfusión de este tipo de injertos son prometedores y podrían convertir a este modelo de donantes en una nutrida fuente de órganos [171].

La opción del trasplante hepático dominó constituye una fuente no desdeñable de órganos, procedentes además de donantes óptimos, obteniendo excelentes resultados en receptores seleccionados [184].

Está claro que la necesidad acucia el ingenio y no hay más prueba de ello que los injertos reducidos, nacidos fruto de la suma de la carestía de órganos y del refinamiento técnico. El split no es una técnica ampliamente extendida y los resultados publicados parecen inferiores al de los receptores de órganos completos [190]. Sin embargo, la asunción de este riesgo está justificada si se tiene en cuenta que puede llegar a aumentar hasta en más de un 60% el pool de injertos disponibles disminuyendo así las posibilidades de drop-out en lista de espera [189].

El trasplante hepático de donante vivo constituye el último escalón del refinamiento técnico. El avance que ha experimentado esta técnica desde su introducción en 1989, ha sido vertiginoso y son incontables las publicaciones al respecto fundamentalmente en el mundo Oriental, donde por razones ético-sociales, la donación cadavérica está prácticamente proscrita [18, 249, 266, 285, 297].

El principio fundamental del THDV que implica la participación de un individuo sano en el proceso de donación, convierte a esta técnica en singular per se y por tanto digna de análisis.

Podríamos considerar que atenta a priori contra nuestro juramento Hipocrático como médicos de sanar al enfermo, pues consiste en primera instancia, en enfermar al sano.

El donante es un sujeto en excelentes condiciones de salud que se expone, a través de este procedimiento, a una cirugía mayor asociada a una morbilidad no desdeñable y real. La publicación de la muerte de dos donantes en 2001 y 2002 [21, 22] provocó, no sólo una disminución del número de procedimientos realizados, como ocurrió en nuestra serie, sino incluso también el cierre de algunos programas de THDV en centros de reconocido prestigio internacional.

La seguridad del donante ha de primar por encima de cualquier otra consideración en el THDV y son numerosas las publicaciones al respecto [16, 18, 240, 241]. La conferencia de consenso de Vancouver de 2006 [298] conformada por expertos a nivel internacional en materia de THDV, estableció que la donación en vivo sólo debe llevarse a cabo si el riesgo del donante justifica el beneficio que obtendrá el receptor, y que además éste receptor deberá alcanzar unas cifras de supervivencia perfectamente comparables a las obtenidas con el trasplante hepático de donante cadavérico.

Frente a las grandes series Asiáticas y a los resultados multicéntricos Norteamericanos [18, 223, 241, 249, 266, 285, 297], existen pocos datos publicados a nivel Europeo [230], principalmente en lo que a morbilidad del receptor se refiere.

5.1.- ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA SERIE:

5.1.1.-Características preoperatorias :

5.1.1.1.- Características preoperatorias del donante:

La edad media de los donantes ha sido de 39.3 años con un rango de edad de 18 a 69 años, edad inferior a la media de los donantes cadavéricos a día de hoy [58].

De forma universal, la edad límite inferior para la donación es la mayoría de edad, salvo en casos seleccionados, en los que deberá ser un juez quien emancipe al menor de edad tras un exhaustivo examen psicológico que certifique su madurez, aunque existan autores con opiniones contrarias [298, 299].

No existe un consenso sobre la edad límite superior para la donación en vivo de órganos, pero en la mayor parte de los estudios publicados está establecido en 55 años [57], sin embargo, en nuestra serie hasta un 14% de los donantes fueron mayores de 55 años. La utilización de donantes vivos añosos (>55 años) se ha asociado en algunos estudios a un incremento del riesgo de complicaciones y mortalidad en el receptor [300].

El hecho de que casi dos terceras partes de los donantes fueran mujeres es llamativo, y es que, recogiendo las palabras de François de Singly, sociólogo francés, "el individualismo de las mujeres es más altruista". No pretende esta afirmación ser un manifiesto de exaltación del sexo femenino, sino tratar de analizar la perspectiva sociológica de la donación en vivo de nuestra serie, que difiere de lo publicado en la literatura [301].

Un trabajo publicado en 2006 analizó la “voluntad de donación hepática en vivo” en una muestra representativa de la sociedad alemana. En este estudio, las mujeres estaban más predispuestas a la donación, especialmente en caso de ser un hijo el receptor del injerto [302].

Esta cuestión del parentesco entre donante y receptor es quizás el más interesante desde el punto de vista sociológico. La donación de padres a hijos es menos problemática desde el punto de vista ético, sobre todo cuando se trata de receptores en edad infantil [303].

En el citado estudio alemán una vez excluidos los hijos, la predisposición era mayor en caso de parejas comparado con los padres; y en el caso de la donación de hijos a padres, el “interés” disminuía al aumentar la edad del progenitor y en caso de patología llamémosla “tóxica” [302].

El hecho de que la donación de hijos a padres sea en nuestra serie más frecuente que de padres a hijos, a diferencia de lo publicado en la literatura [301], nos hace plantearnos ciertas cuestiones éticas.

Y ello es así porque la ley natural es la enfermedad y/o muerte de los seres más ancianos y la supervivencia de los individuos más jóvenes y más fuertes.

La donación hepática en vivo de hijos a padres atentaría contra la lógica natural de la supervivencia, pues supone poner en riesgo vital a un individuo joven y sano en beneficio de un individuo más añoso y enfermo. No obstante, el vínculo afectivo entre donante y receptor parece ser el mayor determinante a la hora de la toma de decisión del donante [298, 304]; por lo que si el donante, adulto, y en plenas

facultades mentales, asume el riesgo, esta decisión ha de ser respetada aunque no sea compartida por todos.

El hecho de que la donación más frecuente sea de hijos a padres podría estar justificado por el límite de edad establecido para la donación, y ello no sólo debido a las posibles comorbilidades asociadas a la edad, sino también a una menor capacidad de regeneración hepática a medida que aumenta la edad del donante [135, 137, 140].

El análisis del sexo y parentesco de los donantes no sólo es significativo desde el punto de vista sociológico. El hecho de que en nuestra serie el matching de donante femenino-receptor masculino sea casi del 50% es relevante, pues precisamente esta combinación ha sido identificada como factor de riesgo de supervivencia tanto en el THDV como en el donante cadavérico [305]. El sexo del donante es además importante desde el punto de vista del tamaño del injerto pues las mujeres tienden a tener hígados más pequeños y por ende los injertos parciales procedentes de mujeres son también más pequeños.

5.1.1.2.-Características preoperatorias del receptor

La edad media de los receptores fue de casi 46 años siendo el 10.8% mayores de 60 años, con una clara superioridad del sexo masculino, ya que casi dos terceras partes de los receptores de la serie fueron hombres.

La distribución de los grupos sanguíneos no obedece completamente a la distribución de grupos habitual en Francia, pues en nuestra serie el grupo 0 constituye más del 55% y el grupo A el 29% mientras que a nivel nacional ambos grupos suelen representar algo más del 40% cada uno. En ningún caso se trasplantaron órganos incompatibles y el 77.4% de los THDV fueron isogrupo.

El GBWR estimado preoperatorio medio fue de 1.1 y llama la atención que en 5 casos, éste fue inferior al límite clásico establecido de 0.8 [253]. Incluso en un caso de trasplante de injerto izquierdo, el GBWR fue inferior a 0.6, presentando el receptor una evolución satisfactoria, congruente con lo publicado en la Literatura más reciente [251, 255].

5.1.1.2.1.- Indicaciones al trasplante del receptor:

El CHC fue la patología más frecuente entre los receptores de THDV, afectando prácticamente a la mitad de los pacientes de la serie (48.4%). Este dato es llamativo, pues difiere de la donación cadavérica a nivel Europeo, donde el CHC constituye la tercera indicación en frecuencia con un 11% de los casos después de la cirrosis viral (23%) y la cirrosis enólica (19%) [57].

La “ansiedad” que pudiera generar una posible larga espera en lista de donante cadavérico debido a una puntuación MELD no demasiado elevada de nuestros pacientes (15.7 en caso del global de pacientes con CHC y 17.1 en el caso de CHC sobre cirrosis), podría justificar el hecho que la indicación más frecuente fuese la tumoral frente a las hepatopatías con alto grado de descompensación, que cuentan con mayores posibilidades de trasplante en lista.

En la mayor parte de los casos, el CHC se desarrolló, como era esperable, sobre cirrosis, principalmente por VHC seguida por el VHB.

En el apartado de indicación tumoral, encontramos un caso de THDV por hemangioendotelioma, indicación poco frecuente pero con resultados satisfactorios en la literatura [93].

Dentro de esta categoría merece especial mención un caso de THDV por metástasis hepáticas de cáncer colorectal. Se trataba de una paciente joven de 35 años que fue trasplantada al inicio de la serie. Algunos grupos han reportado resultados satisfactorios en casos “accidentales” o “incidentales” de insuficiencia hepática postoperatoria cuya única salida era el TH, y hay incluso quien propugna su uso en pacientes con biología tumoral favorable [89,106]. Lo que está claro es, en primer lugar que si los resultados no hubieran sido buenos, estos casos no se hubieran dado a conocer. Y en segundo lugar, que atendiendo a las cifras de la ELTR en las que la supervivencia de estos pacientes apenas supera el 30% a los 5 años [57], debería considerarse el trasplante hepático contraindicado y más aún el THDV en caso de pacientes con enfermedad metastásica de origen colorrectal.

Fuera ya de las indicaciones tumorales, la cirrosis constituyó la segunda patología en frecuencia a diferencia de lo que ocurre con las series de donantes cadavéricos donde ocupa el primer lugar.

El virus VHC fue el etiología más frecuente de la cirrosis (8 pacientes, 8.6% del total de la serie) aunque su frecuencia fue inferior a la publicada por el ELTR (13%).

Cinco de estos 8 pacientes, presentaban además serologías positivas para el VIH. Esta indicación, quizás controvertida, es congruente con la política del centro, que basados en su estudio de 2011 [68] demostraron que, si bien el VIH se asociaba a una mayor tasa de drop-out y por tanto, en un análisis de “intención de tratamiento”, el VIH se asociaba a peores resultados; las cifras globales de supervivencia actuarial y supervivencia libre de recurrencia eran comparables con los pacientes seronegativos. Si tenemos en cuenta que el tiempo de espera se reduce en el caso de

THDV, la argumentación del drop-out no sería válida, y por tanto la indicación de THDV en pacientes VIH positivos sería perfectamente legítima.

Llama la atención, el hecho de que ningún paciente fuese trasplantado por cirrosis NASH, patología cuya incidencia ha aumentado de forma considerable en la última década y que constituye actualmente la tercera indicación en frecuencia en EEUU [71]. Si bien es posible, que el caso de cirrosis catalogada como “criptogénica” fuera en realidad un caso de NASH como en el estudio de Marmur et al [306].

Once pacientes fueron trasplantados por polineuropatía amiloidótica familiar. El empleo de estos órganos en el contexto del trasplante dominó, ha dado lugar a virguerías técnicas como el caso publicado por Azoulay et al [307] en el que a partir de un solo órgano cadavérico se lograron trasplantar 3 pacientes gracias al split del órgano PAF.

Es llamativo el hecho que cuatro pacientes fueran sometidos a THDV en el contexto de un fallo hepático por hepatitis fulminante.

En las formas rápidamente evolutivas de insuficiencia hepática el protocolo de estudio del donante resulta difícil de hacer precisamente por la falta de tiempo. No sólo en lo referido a los estudios analíticos y radiológicos sino también al proceso de evaluación psicológica y la obtención del consentimiento informado del donante en una situación de elevado estrés en la que se enfrenta a un escenario de muerte inminente de su familiar/receptor. En estas situaciones, tal y como discute Reding [308], existe cierta “coacción” a la hora de aceptar la donación en vivo por parte de la familia, del equipo médico, e incluso cierto grado de “autocoacción”.

En ocasiones además, es necesaria la evaluación de varios donantes potenciales antes de seleccionar al candidato ideal, y este proceso puede ser largo, tanto que algunos autores han propuesto la opción del “Two-stage THDV” en la que, a la espera de un donante vivo adecuado, el receptor es sometido a una hepatectomía total y mantenido en fase anhepática hasta el hallazgo dicho donante [309].

El foro de expertos de Vancouver [298] estableció que siempre que los centros trasplantadores fueran capaces de completar la evaluación completa del donante en un plazo de 24-48 horas, el THDV para el fallo fulminante agudo es una alternativa perfectamente válida.

En el caso de pacientes infantiles afectos de un fallo hepático fulminante, parece que los resultados son mejores con el THDV que con el donante cadavérico [310], y está claro que el riesgo de una sectoriectomía lateral izquierda (que es el procedimiento habitual en el trasplante infantil), supone menor riesgo para el donante que una hepatectomía mayor como suele ser necesario en los receptores adultos.

En el caso de receptores adultos, la experiencia más amplia en esta indicación corresponde a grupos asiáticos [48, 49, 50], que reportan resultados satisfactorios. Si bien hay que tener en cuenta que la mayor parte de los donantes fueron sometidos a hepatectomías izquierdas, que como es sabido se asocian a una menor morbi-mortalidad en el donante.

A día de hoy y a la vista del funcionamiento del sistema de adjudicación de órganos, que es óptimo, el donante vivo para las situaciones de fallo hepático

fulminante no es considerada como la primera opción, y más en nuestro país, donde contamos con una de las tasas de donación más elevadas del mundo.

5.1.2.- Características intraoperatorias:

5.1.2.1.- Características intraoperatorias del donante:

El lóbulo hepático derecho fue el injerto más empleado en nuestra serie, como en la mayor parte de los estudios publicados. El uso del hígado izquierdo está tomando el relevo al derecho gracias a los grandes avances realizados en el campo de la modulación del flujo y presión portal [278], motivo por el que en la Institución se mide de forma sistemática la presión portal y sistémica (caval) intraoperatoria.

En casi el 27% de los casos de donación del lóbulo derecho, se incluyó la vena suprahepática media (VSHM), reflejando la controversia existente sobre la inclusión de la VSHM en el injerto. Quienes abogan por la inclusión sistemática, alegan una baja incidencia de complicaciones en el donante, perfectamente asumibles teniendo en cuenta el beneficio reportado en el receptor [260]. Desde el punto de vista técnico, los autores de esta publicación, resaltan la importancia de mantener la arteria del segmento IV, y ello porque el drenaje venoso de dicho segmento puede verse comprometido. En estos casos las ramas portales del segmento IV se convertirían, gracias a los shunts intrahepáticos, en vías de drenaje venoso y el aporte sanguíneo dependería exclusivamente de la arteria segmentaria.

Estas consideraciones técnicas hacen de la hepatectomía en el donante una técnica compleja que justificaría el relativamente largo tiempo operatorio (algo menos de 5 horas) de nuestra serie.

En tres pacientes se extrajo el hígado izquierdo como injerto. Las ventajas de la realización de la hepatectomía izquierda en el donante han sido ampliamente demostradas en las series asiáticas, donde esta técnica está más desarrollada probablemente facilitada por las características fenotípicas de sus receptores. No sólo la incidencia de complicaciones en el donante es menor en el caso de hepatectomías izquierdas, sino que además la gravedad de las mismas es también inferior [219, 271, 272, 273].

En casi el 40% de los donantes se llevó a cabo un protocolo de preconditionamiento isquémico, en el contexto de un estudio cuyo objetivo fue en primer lugar analizar los efectos que pudiera tener en el fenómeno de isquemia-reperusión en el receptor y en segundo lugar comparar los resultados obtenidos en donante y receptor con injertos sometidos o no al proceso de preconditionamiento [259]. El escaso beneficio observado en el estudio, llevó a los autores de publicación a cuestionar la relevancia clínica real del preconditionamiento, como antes habían ya afirmado en el donante cadavérico [311], y por tanto al abandono de dicha técnica.

5.1.2.2.- Características intraoperatorias del receptor:

En casi la mitad de los casos de la serie se realizó un shunt porto-cava temporal, lo que para el grupo del Clinic de Barcelona resulta fundamental pues su flujo parece correlacionarse con el flujo portal final del injerto y permite por tanto identificar aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar un síndrome de small-for-size [278], pudiendo actuar en consecuencia de forma preventiva.

En aquellos casos en los que no se incluyó la VSHM en el injerto, se tuvo que realizar la reconstrucción de las venas tributarias en el receptor, así como en los

casos de injertos con vena accesoria inferior derecha. La reconstrucción de las venas tributarias ha sido también tema de controversia, aunque para algunos autores este fuera de discusión. En la experiencia del grupo de Kyoto, en casi 2/3 de los injertos, el drenaje venoso de los segmentos V y VIII se realizaba principalmente a la VSHM [260], por lo que dado el riesgo de congestión del sector anterior resulta prácticamente un imperativo su reconstrucción.

Desde el punto de vista técnico en nuestra serie, se emplearon injertos vasculares interpuestos o bien injertos protésicos en función de tamaño del vaso, disponibilidad y preferencia del cirujano. La reconstrucción venosa mediante injertos arteriales es una práctica habitual en el THDV, y aunque algunos han argumentado una posible disminución de calibre del injerto al ser empleado en sistemas venosos de baja presión, ello parece influenciado por el diámetro del vaso [312]. El empleo de materiales protésicos se ha asociado a una mayor incidencia de fenómenos trombóticos, sin embargo, su permeabilidad a medio y largo plazo parece comparable al empleo de injertos vasculares [313].

En lo que respecta a la reconstrucción biliar, prácticamente la mitad de los injertos contaban con un solo ducto biliar. En el resto de los casos con 2 ó 3 orificios, en la mayoría de los pacientes fue posible realizar una ductoplastia permitiendo una sola anastomosis. En 7 pacientes, esto no fue posible y la anastomosis fue doble.

La elección de la anastomosis termino-terminal o la hepatico-yeyunostomía dependió fundamentalmente del número de ductos, la disposición y viabilidad de los conductos, congruente con lo publicado por el grupo en 2001 [291]. Como veremos más adelante, el tipo de anastomosis también dependió del período del THDV.

A pesar de que la anastomosis termino-terminal se ha asociado en la literatura a una mayor incidencia de estenosis, para algunos autores debe ser la técnica de elección pues representa una forma más fisiológica de reconstrucción y permite además el acceso endoscópico para el tratamiento de posibles complicaciones [289]. La hepaticoyeyunostomía por su parte, se ha asociado a una menor incidencia de estenosis [223], pero una mayor incidencia de fuga, que acaba resultando finalmente en una estenosis, difícilmente manejable por técnicas endoscópicas [314].

La importancia de la reconstrucción biliar reside en la alta incidencia de complicaciones biliares que presentan los receptores y que constituye sin duda, el talón de Aquiles del THDV y que será discutido en el capítulo correspondiente.

5.1.3.- Resultados del postoperatorio precoz (90 días):

5.1.3.1.- Resultados del postoperatorio precoz en el donante:

5.1.3.1.1.- Resultados generales:

Las cifras postoperatorias de máxima hipertransaminemia de los donantes fueron aceptables y dos pacientes (2.2%) presentaron un cuadro autolimitado de insuficiencia hepática caracterizado por flapping y alteración analítica según el “50-50 criteria” del grupo de Belghiti [315] que se recuperó de forma espontánea. En estos pacientes el ratio del hígado remanente respecto al peso corporal fue de 0.5 y 0.7 respectivamente.

El estudio volumétrico postoperatorio realizado de forma sistemática a todos los donantes así como la determinación del índice de retención de verde de indocianina a los 15 minutos (ICG-15), como medida de aclaramiento, mostraron

resultados “curiosos”. Mientras que al octavo día postoperatorio, el incremento del ratio de volumen del remanente respecto al peso era muy llamativo comparado con la cifra obtenida al mes de la intervención (media 41% al octavo día frente a 48% al mes de la intervención); los resultados del ICG-15 seguían curvas inversas. Es decir, que el incremento de volumen hepático no traduce necesariamente una adecuada regeneración hepática en términos de funcionalidad del órgano. Dato que había sido ya comunicado por este grupo, en caso de hepatectomías mayores por enfermedad oncológica en un estudio presentado en el IHPBA en 2012 [316].

5.1.3.1.2.- Morbilidad postoperatoria a los 90 días del donante:

Si bien ningún donante falleció en nuestra serie durante el período postoperatorio precoz, la tasa de mortalidad estimada hoy en día en la literatura es del 0.2% [317]. Sin embargo, parece que esta cifra pudiera estar infraestimada ya que se cree que no todas las muertes de donantes han sido reportadas. Según una reciente comunicación de Concejero et al [318] durante el congreso de ILTS de 2014, a fecha de 2012, sumaban 21 las muertes de donantes por causas directa e inmediatamente relacionadas con la cirugía, y 7 las muertes probablemente no relacionadas con ella.

En lo que respecta a la morbilidad del donante, de forma global, el 50% de ellos presentaron una o más complicaciones, siendo la incidencia reportada en la literatura muy dispar, ya que oscila entre el 0% y el 100% según la serie, con una mediana de 16.1% [298, 319, 320].

La morbilidad del donante constituye un asunto prioritario ya que cualquier complicación puede acabar desembocando en la muerte del paciente y por ello son

numerosos los estudios que han tratado de identificar los factores de riesgo de complicación en el donante. Requerimientos transfusionales, hipotensión intraoperatoria, IMC, esteatosis hepática, edad, y tiempo operatorio se han relacionado de forma significativa con un aumento de riesgo de padecer algún tipo de complicación [241,271, 321].

La variabilidad de los resultados que encontramos en la Literatura puede justificarse por el hecho que, o bien las complicaciones no están categorizadas por gravedad, o bien si lo están, se tiende a obviar las complicaciones menores que no suponen, en gran medida, una modificación significativa en el plan terapéutico del paciente. Esto ocurría por ejemplo en la serie de Pittsburg [321], en la que las complicaciones menores se obvian y se incluyen a estos pacientes junto con aquellos que no presentaron ningún tipo de complicación.

Para evitar estos sesgos, creemos que la forma más objetiva de analizar la morbilidad postoperatoria, es la clasificación de Clavien-Dindo [292], y así lo estableció el foro de expertos de Vancouver [298].

Categorizadas de esta forma, observamos que el 39.8% de los donantes presentaron complicaciones tipo I y II consideradas como menores. Quince donantes de nuestra serie (16.1%) presentaron complicaciones mayores, cifra prácticamente idéntica a la media publicada en una revisión sistemática en 2006 [319]. Tres pacientes tuvieron que ser reintervenidos (Clavien IIIb) y en 12 se realizó algún tipo de procedimiento invasivo bajo anestesia regional o sedación.

A este respecto hay que destacar la particularidad del Centre Hépto-biliaire, donde los procedimientos percutáneos, (que de forma rutinaria se realizan bajo

sedación) son potestad del cirujano. Cuentan además con disponibilidad inmediata de material y personal cualificado para su realización y ello quizás redunde en criterios algo más laxos a la hora de realizar un procedimiento percutáneo bajo sedación.

Ninguno de los pacientes presentó complicaciones tipo IV, que por definición suponen una amenaza para la vida; la incidencia estimada en una reciente revisión multicéntrica a nivel internacional, rondaba el 1%[317].

A pesar de la utilidad indiscutible del sistema de Clavien-Dindo, existen complicaciones que escapan a esta clasificación. En nuestra serie un donante sufrió una hemorragia aguda intraoperatoria por fallo del instrumental de clampaje a nivel suprahepático que precisó hemotransfusión importante así como la realización de una exclusión vascular total del hígado remanente, sin consecuencias afortunadamente, en el postoperatorio. Así mismo dos pacientes sufrieron una complicación biliar intraoperatoria: una lesión a nivel de colédoco que precisó la realización de una anastomosis termino-terminal con tubo en T de Kehr, y una lesión del confluente biliar que se solucionó con la realización de una hepático-yeyunostomía en el mismo acto operatorio. Ninguno de los dos paciente presentó complicaciones biliares durante el período de seguimiento analizado.

A propósito de lo anterior, y congruente con lo publicado hasta el momento, la complicación postoperatoria más frecuente en los donantes fue la biliar, todas ellas en forma de fístula, con una incidencia en nuestra serie de aproximadamente el 17%. La incidencia de complicaciones biliares es variable en la literatura oscilando desde el 0% al 38.6% [319] y recientemente el grupo de A2ALL identificó como factor de

riesgo de complicación biliar en el donante la necesidad de transfusión intraoperatoria [241].

La variabilidad en la incidencia que encontramos en la literatura puede ser debido a una falta de uniformidad en los criterios a la hora de definir una fístula biliar. Creemos que la forma más adecuada y objetiva de describir y clasificar las fístulas biliares es la propuesta por el ISGLS [295]. La mayor parte de las fístulas que presentaron los pacientes de nuestra serie (7 pacientes, 7.5%) fueron tipo A, que por definición son autolimitadas y no precisan de modificación en el tratamiento del paciente. Precisamente porque no repercuten en la clínica ni en el manejo del paciente, habría por tanto que plantearse si quizás aquellos estudios con incidencia 0% de complicaciones biliares no hayan tenido en cuenta este tipo de casos.

Tres pacientes (3.2%) presentaron una fístula tipo C que precisó relaparotomía para su reparación y que fueron precisamente los 3 únicos pacientes con una complicación tipo Clavien IIIb.

Tras las biliares, las complicaciones infecciosas parecen ser las segundas en frecuencia y responsable en algunos estudios, de la muerte de donantes [319]. En nuestra serie, la incidencia de complicaciones sépticas fue del 7.5%, principalmente en forma de infección pulmonar y urinaria.

A la hora de analizar las complicaciones del donante, no sólo hay que tener en cuenta la importancia a nivel médico sino también el impacto de las mismas en la calidad de vida del donante [322]. A este respecto, cabe destacar una paciente que sufrió un alopecia coronal de origen posicional; que si bien se trata de una

complicación menor tipo I, el alcance psicológico de la misma en una paciente previamente sana, es incatalogable.

5.1.3.2.- Resultados del postoperatorio precoz a los 90 días en el receptor:

5.1.3.2.1.- Resultados generales:

Los resultados de mediana de estancia en la unidad de reanimación y la hospitalaria global (de 9 y 32 días respectivamente), distan bastante de lo publicado por el grupo de la Mayo Clinic [323] sobre el Fast-track en el trasplante hepático. Hay que tener en cuenta al analizar estos resultados, además de la especial infraestructura tanto material como personal de este hospital, que no están incluídos pacientes THDV y que además, los receptores seleccionados para Fast-track estaban “más sanos” que los sometidos a hospitalización convencional que tuvieron una estancia hospitalaria similar a la de nuestra serie.

5.1.3.2.2.- Morbilidad postoperatoria a los 90 días del receptor:

Es curioso que mientras se publican cada vez más estudios sobre la morbilidad de los donantes vivos, existen pocos estudios que analicen de forma global la morbimortalidad de los receptores de THDV. Prácticamente no existen a nivel Europeo y los únicos trabajos reportados provienen de Norte América y Asia.

La morbilidad global de los receptores de THDV parece mayor en comparación con los donantes cadavéricos y ello principalmente a expensas de un mayor número de complicaciones biliares [324, 325].

Así las cosas, no es extraño que el 66.6% de los receptores de nuestra sufrieran algún tipo de complicación (99 complicaciones en 62 pacientes) durante el postoperatorio precoz.

Si de nuevo aplicamos la clasificación de Clavien-Dindo, observamos que el casi el 33% de las complicaciones fueron menores, mientras que el resto fueron complicaciones mayores. Hasta en 26 ocasiones se presentó una complicación tipo IIIb que precisó reintervención y en 19 ocasiones complicaciones tipo IIIa que precisaron algún tipo de maniobra intervencionista. Estas cifras coinciden con lo publicado por el grupo de Pittsburg en la que el 66% de sus receptores presentaron complicaciones mayores [321].

Congruente con ese mismo grupo y con lo publicado por el A2ALL [223, 326], las principales complicaciones fueron biliares (28% en nuestra serie), y es que éstas son efectivamente, el gran talón de Aquiles del receptor de THDV, tanto a corto como a largo plazo.

La incidencia está claramente aumentada en comparación con los receptores de donante cadavérico [325] y las grandes series publicadas arrojan tasas de complicación biliar global de hasta el 40%, (fístula biliar alrededor del 30% y estenosis biliar del 8%) en los primeros 90 días, datos superponibles a los de nuestra serie [223]. Ello parece estar relacionado con fenómenos de isquemia biliar y variaciones anatómicas en el donante, siendo la incidencia mayor en caso de reconstrucciones múltiples [327], cosa que ocurrió en un número no despreciable de nuestros pacientes.

En nuestro estudio no se objetivaron diferencias significativas en función del tipo de reconstrucción biliar en cuanto a la incidencia global y la incidencia a los 90 días de las complicaciones biliares que fueron respectivamente del 40.4% en caso de anastomosis termino-terminal vs 43.6% en caso de hepatico-yeyunostomía y del 23.1% en anastomosis bilio-biliar vs 35.9% en anastomosis bilio-digestivas .

Tampoco constatamos que la aparición de una fístula biliar en el postoperatorio, se relacionara, como algunos autores han afirmado, con un aumento del riesgo de padecer una estenosis biliar a largo plazo.

A pesar de la elevada incidencia de complicaciones biliares, éstas no parecen influir en los resultados de supervivencia a largo plazo [216], pero está claro que condiciona un aumento en el número de procedimientos invasivos a realizar, como queda reflejado en nuestra serie y con ello el riesgo al que los pacientes están expuestos.

Dieciocho pacientes (19.8%) presentaron un hemoperitoneo postoperatorio que precisó relaparotomía para hemostasia en 13 de ellos. A pesar de que para algunos grupos la complicación más frecuente es la infecciosa y de hecho es la principal responsable de la pérdida de injertos en los primeros 90 días [326], sólo 20 pacientes de nuestra serie (21.5%) sufrió algún tipo de complicación infecciosa y en ningún caso motivó la pérdida del injerto.

En lo que respecta a las complicaciones vasculares, la incidencia en forma de trombosis portal (1.1%), suprahepática (1.1%) y arterial (6 pacientes, 6.4%) también es superponible a lo publicado en la literatura [223]. Estas complicaciones vasculares, que ocurren con más frecuencia en el THDV comparado con el donante cadavérico

[325], son potencialmente graves y pueden desembocar en la muerte o retrasplante del paciente. En el caso de las trombosis arteriales, 4 pacientes fueron reintervenidos para la confección de una nueva anastomosis tras trombectomía con éxito. Los otros dos pacientes restantes precisaron un retrasplante urgente.

Estos dos pacientes sumados a 2 casos de no-función primaria del injerto (2.2%) y un síndrome de small-for-size suman un total de 5 pacientes (5.8%) que tuvieron que ser sometidos a retrasplante urgente. En dos de los 5 pacientes, la indicación inicial de THDV fue tumoral por CHC, encontrándose uno fuera de los criterios de Milán.

La tasa de retrasplante en el THDV reportada en la Literatura es variable: desde un 6% a un 22% [326, 328] y en un reciente metanálisis sobre las complicaciones del THDV comparada con los donantes cadavéricos, afirmaba que el THDV se asociaba a una tasa de retrasplante significativamente mayor con un OR de 1.76 [325]. Aunque los resultados del retrasplante tras THDV parecen ser peores en comparación con el trasplante convencional, publicaciones como las de Asan Medical Center muestran supervivencias del 60% al año de pacientes retrasplantados tras THDV, comparables a los obtenidos con el retrasplante de donante cadavérico [329].

Ahora bien, si la justificación fundamental de la donación en vivo es la escasez de órganos de donante cadavérico, ¿cómo se gestiona la inclusión en lista de retrasplante urgente de un THDV? A este respecto habrá que tener en consideración la indicación del THDV tal y como lo refleja Greig et al en su artículo de 2011 [328].

Según este autor habría que dividir a los pacientes en tres grupos: por un lado estarán los pacientes sin CHC, por otro lado aquellos con CHC dentro de criterios

convencionales y por último aquellos pacientes con CHC trasplantados fuera de criterio o con indicaciones extremadamente límites, y que por tanto nunca hubieran podido acceder a la lista de espera convencional de donante cadavérico.

En el primer escenario sin CHC, Greig et al, recomiendan con un nivel de evidencia 2b, el retrasplante con órgano cadavérico en caso de fallo primario del injerto THDV. Y ello basados en los buenos resultados de supervivencia de los THDV (hasta 91% en el primer año y 61% a los 7 años según la UNOS [330]), así como en el valor añadido que supone el donante vivo, que aumenta el pool de donantes y por tanto beneficia no sólo al receptor concreto, sino al resto de pacientes en lista de espera de órgano cadavérico.

En el segundo escenario de retrasplante de pacientes con CHC dentro de criterios convencionales, no existe en la literatura médica, mención específica a este respecto. Los autores del artículo recomiendan, con un nivel bajo de evidencia (V) el retrasplante en caso de fallo del injerto.

El punto más controvertido es sin duda el caso de fallo primario del injerto en caso de pacientes afectos de CHC fuera de criterio para lista de espera convencional. En este grupo de sujetos, el THDV es la única oportunidad para poder recibir un trasplante. Greig et al recomiendan el retrasplante en estos casos, pero al igual que ocurría en el caso anterior, el nivel de evidencia es bajo puesto que en la literatura no existen datos de este grupo específico de pacientes, por lo que los argumentos a esta recomendación se basan en los principios éticos.

Sí que es cierto, que existe amplia bibliografía que permite afirmar que los criterios de Milán (universalmente aceptados) son quizás extremadamente

restrictivos, ya que los resultados de supervivencia con criterios más amplios como los de UCSF son comparables [79]. Y existen grupos en los que pacientes fuera de criterio se incluyen en lista de espera, aceptando recibir un órgano límite (ECD) que habría sido rechazado para su implante en el resto de pacientes con indicación “convencional” y por tanto asumiendo el exceso de riesgo y los peores resultados. En caso de fallo del injerto en este grupo particular de pacientes, la opción del retrasplante es bastante menos cuestionada. Es precisamente en este hecho y en el principio de equidad, en lo que se basan aquellos que defienden el retrasplante en el caso receptores de THDV con CHC fuera de criterio.

En contra de la opción del retrasplante se alzan los principios de utilidad y justicia. En estos casos particulares, los resultados esperables son peores y además la opción del THDV no supone un beneficio para el resto de pacientes en lista de espera convencional, mientras que el retrasplante sí supondría la pérdida de oportunidad para alguno de estos pacientes en lista de espera cadavérica.

Estos receptores, sus donantes, sus familiares y el equipo médico han de ser conscientes que el THDV es verdaderamente la última oportunidad y asumir que el paciente puede fallecer a consecuencia de un fallo del injerto.

Ocho pacientes fallecieron durante el periodo perioperatorio lo que supone una mortalidad del 8.6%, la mayor parte de ellos a causa de complicaciones infecciosas, cifras comparables a las publicadas por el grupo del A2ALL [223].

5.1.4.- Resultados de morbi-mortalidad a largo plazo (>90 días):

5.1.4.1.- Resultados de morbi-mortalidad a largo plazo en el donante:

El largo seguimiento de los donantes de nuestra serie (salvo un caso rechazado expresamente por el mismo) ha permitido confirmar una baja incidencia de complicaciones directamente relacionadas con la cirugía a largo plazo.

A la hora de evaluar la morbilidad de los donantes, hay que tener en cuenta también aquellas complicaciones no directamente relacionadas con la cirugía, como es el caso de un donante fallecido a causa de una neoplasia de pulmón a los 5 años de la donación. El riesgo estimado de complicación durante el primer año (incluido el postoperatorio precoz) se estima en aproximadamente un 40% según las grandes series, y según la experiencia del grupo de Toronto y del A2ALL, el riesgo combinado de secuelas residuales, fallo hepático o muerte en los donantes, se estima en un 1% [241].

A pesar de que son numerosos los estudios que analizan la morbilidad a corto plazo del donante, no lo son tanto aquellos que lo analizan a largo plazo y menos los que tratan de estudiar la repercusión de la donación en la calidad de vida del donante. El donante es una persona absolutamente sana a quien se somete a una cirugía mayor que supone además de la merma física, unas consecuencias emocionales, laborales y económicas.

En el estudio publicado por Azoulay et al [230] acerca de la morbilidad de los donantes, el estudio específico de calidad de vida del donante demostró unos resultados globales muy positivos: el 98% de ellos volvería a donar y el 96% de ellos presentaban tras el procedimiento, una calidad de vida igual o mejor que antes de la donación.

Sin embargo, concluían los autores, estos resultados deben de ser interpretados de forma individualizada: hasta un 14% sufrieron un cambio en el puesto de trabajo y un 22% refería limitaciones en su estado de salud post-donación. Una revisión de la literatura publicada el mismo año [322] afirmaba que, a pesar de que la mayor parte de los donantes retornaban a la calidad de vida previa a la intervención en un plazo medio de 6 meses, un 7-20% de ellos experimentaban una menor calidad de vida comparada con el estado pre-donación o con el grupo control.

El 4.1% de los donantes incluídos en el estudio del A2ALL [331], presentaron algún tipo de alteración psicológica incluyendo un suicidio consumado y un intento fallido, por lo que es evidente que la importancia de la evaluación de la calidad de vida de los donantes pudiera estar infraestimado y debería ser incluído en los estudios de morbilidad del donante.

En palabras del consenso de la SETH publicado en 2011 [37] “los donantes deben ser considerados como benefactores sociales y ser protegidos por las administraciones públicas en todos los aspectos, médicos, laborales y económicos, de forma que no se vean perjudicados en ningún momento”. Creemos por tanto que sería conveniente algún cambio en la legislación vigente para evitar situaciones de desprotección de los donantes vivos.

5.1.4.2.- Resultados de morbi-mortalidad a largo plazo en el receptor:

Durante un tiempo medio de seguimiento de más de 4 años y medio, el 43% de los receptores presentaron algún tipo de complicación tardía. Dos pacientes (2.1%) precisaron un retrasplante como consecuencia de complicaciones biliares y 7 receptores (7.5%) presentaron un tumor de novo.

La complicación tardía más frecuente, como era esperable, fue la biliar: hasta un 23.7% de los pacientes presentaron una estenosis biliar tardía que fue detectada aproximadamente un año después del trasplante.

La incidencia de complicaciones biliares, como ya hemos mencionado, es mayor en el THDV comparado con el donante cadavérico aunque el manejo y la respuesta al mismo tipo de procedimiento terapéutico parecen comparables en ambos grupos de pacientes trasplantados [327].

Al igual que en publicaciones de otros grupos [240], en nuestra serie, el abordaje percutáneo o endoscópico fue de primera elección, aunque sólo resultó efectivo en el 35% de los casos. La restenosis que presentaron el resto de pacientes precisaron o bien un procedimiento percutáneo iterativo, o bien la reparación quirúrgica.

Al final del seguimiento, de los 22 pacientes que presentaron estenosis biliar tardía, 4 desarrollaron una cirrosis biliar secundaria: de ellos 3 fallecieron y un paciente fue sometido a retrasplante tardío. Sin embargo, numerosos autores han demostrado que la complicación biliar no supone una merma en la supervivencia del injerto ni del receptor [216, 321, 327].

5.1.5.- Resultados de supervivencia de los receptores:

Once pacientes fallecieron durante el primer año, y la supervivencia global a uno, tres, cinco y nueve años fue de 89.2%, 83.4%, 78.7% y 70.9%. Estos resultados de supervivencia cumplen los estándares de calidad definidos por la SETH en su

consenso de 2008: “la supervivencia global de los pacientes trasplantados ha de ser del 80% al año, del 75% a los 3, del 70% a los 5 y del 60% a los 10 años” [25].

Las series americanas reportan supervivencias al año que oscilan entre el 80 y el 95% [326], que coinciden con los resultados de las series asiáticas, por lo general de mayor volumen, (85-90% de supervivencia al año) [48]. Los resultados de las series Europeas son similares con supervivencias al año del 75% en la experiencia Francesa [332], 85% Alemana [333] y 91.3% en la experiencia del Hospital Clinic de Barcelona [216].

Sin embargo analizando los resultados de supervivencia en función de la indicación del trasplante, los resultados varían considerablemente.

Al final del primer año, los peores resultados corresponden a las cirrosis sobre VHC+ con supervivencias al año del 60%, que sin embargo se mantienen estables a lo largo del seguimiento, siendo también del 60% a los 5 años.

El papel del THDV en caso de pacientes VHC es controvertido, porque a pesar de ser donantes jóvenes con tiempos de isquemia menores, el THDV no implica ningún beneficio extra en la evolución natural de la infección por VHC con resultados de supervivencia de injerto y receptor comparable con los donantes cadavéricos, que en nuestro caso no se ha objetivado. La estenosis biliar parece ejercer además un efecto negativo sobre la evolución y gravedad de la fibrosis así como sobre la supervivencia del injerto [59, 334].

Los resultados de los pacientes con cirrosis no-VHC fueron excelentes. Dentro de esta categoría se incluyen las cirrosis VHB, criptogenéticas, colestáticas y alcohólicas. Los resultados publicados en la literatura del THDV por hepatopatía alcohólica son comparables a los resultados de donante cadavérico con

supervivencias de 92.1%,85.8% y 83.7% al año, cinco y diez años post-trasplante [335].

La supervivencia al año del paciente THDV en caso de fallo hepático fulminante fue del 75%. Esta cifra es algo inferior al 85% reportado por Kim et al [49]y al 80% reportado por Ikegami et al [50], si bien es cierto, que las cifras tienden a igualarse a lo largo del tiempo y que las etiologías del fallo agudo en estos estudios difieren a las de nuestra serie.

Los mejores resultados a corto y largo plazo corresponden a los pacientes trasplantados por metabolopatía con supervivencias del 100% a lo largo de todo el seguimiento. Asumiendo que la mayor parte de los pacientes englobados dentro de esta categoría diagnóstica estaban afectados de polineuropatía amiloidótica familiar, podemos decir que nuestros resultados son congruentes con los de las grandes series asiáticas (donde el empleo de THDV en pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar en el contexto de un trasplante dominó es una práctica habitual) con supervivencias reportadas al año de más del 75% [336], comparable a las obtenidas con el trasplante de órgano cadavérico reportado por la FAPWTR [183, 184].

Respecto a nuestros pacientes trasplantados por CHC, podemos afirmar que los resultados en nuestra serie son excelentes y comparables a los de las grandes series asiáticas [337]. Varios estudios comparativos recientes, incluidos los resultados del A2ALL, han demostrado un mayor riesgo de recurrencia tumoral en aquellos pacientes sometidos a THDV comparados con los trasplantes de órganos cadavéricos [338, 339]. Ello se ha atribuido principalmente a las características tumorales y al manejo pretrasplante de dichos tumores, lo cual ha de ser una llamada de atención a la importancia de la selección de pacientes para THDV por HCC.

El análisis detallado de los resultados de los pacientes de nuestra serie trasplantados por CHC será expuesto en el capítulo correspondiente. Cabe destacar que curiosamente aquellos pacientes con CHC sobre cirrosis VHC presentaron mejores resultados de supervivencia que los pacientes con CHC sobre cirrosis no-VHC (que incluye la etiología enólica, colestática, criptogenética, autoinmune y viral no-C). En ambos grupos el número de pacientes dentro y fuera de criterios era comparable así como el número de pacientes con tratamiento pretrasplante del CHC. Una vez revisada la bibliografía no se ha encontrado ninguna explicación razonable para este resultado, que probablemente tenga que ver con el limitado número de pacientes.

A la vista de los resultados, lo que queda claro es que la indicación tumoral fuera del CHC en nuestra serie ha tenido resultados cuestionables con supervivencias del 50% a los 5 años. Si bien claro está, las indicaciones son dispares y no comparables entre ellas, por lo que estos resultados han de ser interpretados con cautela.

5.2.- ANÁLISIS COMPARATIVO SEGÚN CURVA DE APRENDIZAJE

Lo et al [48] publicaron en 2004 sus primeros 100 casos de THDV. Analizados los resultados en función del período (primeros 50 casos vs 50 últimos casos), objetivaron una mejora significativa en términos de pérdida del injerto, complicaciones postoperatorias y optimización de recursos hospitalarios tanto en receptor como en donante. Estos resultados han sido confirmados posteriormente por otros grupos [340].

El número de procedimientos que constituyen la curva de aprendizaje en el THDV no está estandarizada, y mientras que para el grupo del A2ALL está establecida en 20 procedimientos [326], para Pomposelli et al [341] el límite sería 25. La justificación del número se basaría en lo siguiente: a la hora de instaurar una nueva técnica, los primeros diez casos tienden a ser casos extremadamente seleccionados. Los siguientes 10 suelen ser el resultado de una mayor laxitud en los criterios de selección así como una mayor seguridad en el procedimiento quirúrgico realizado; los últimos 5, son el reflejo de la consolidación de criterios y de la experiencia adquirida [326]. De hecho, el grupo de Toronto [324] en un análisis reciente de su serie de THDV excluyeron del análisis los 10 primeros casos por considerarlos dentro de la curva de aprendizaje y asumir diferencias evidentes en sus resultados.

Estos argumentos de Pomposelli et al, junto con el hecho que Azoulay et al publicó ya en 2011 [230] los resultados de la serie de donantes del Centre Hepato-biliaire comparando los primeros 45 vs los últimos 46, ha sido lo que nos ha llevado a analizar la influencia de la curva de aprendizaje en nuestra serie, analizando los primeros 25 casos en comparación con los 68 últimos.

5.2.1.- Resultados en el donante

La edad media de los donantes en ambos grupos fue comparable, sin embargo, se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al número de donantes con edad superior a los 55 años: ninguno de los 25 primeros donantes superaba esa edad, reflejando una ampliación de criterios, quizás demasiado estrictos al comienzo, conforme evolucionaba la experiencia del programa.

Llama la atención, las diferencias en cuanto a los detalles técnicos de la hepatectomía. Los tres únicos casos de injerto izquierdo se llevaron a cabo a partir del caso 73 de la serie como ocurría en el trabajo publicado por el A2ALL [241].

En lo que respecta a las hepatectomías derechas en el donante, en ningún caso de los primeros 25 se incluyó la VSHM en el injerto, resultando estadísticamente significativa la diferencia con los siguientes 68 casos.

El entrenamiento quirúrgico, la adquisición de mayor destreza y seguridad en el procedimiento, así como el refinamiento de las técnicas quirúrgicas, podría haber influido en la aceptación como donantes a candidatos que por sus variaciones anatómicas muy probablemente no hubieran sido elegidos en los inicios del programa.

A pesar de las variaciones técnicas entre ambos grupos, no se encontraron diferencias en cuanto al tamaños de los hígados remanentes en el donante, pues los ratios remanente/peso fueron comparables en ambos grupos y con medias superiores a 0.7, lo que confirma la prioridad que se da a la seguridad del donante durante todo el proceso del THDV.

El tiempo operatorio, las pérdidas sanguíneas y las necesidades de autotransfusión fueron comparables en ambos grupos, si bien Azoulay en su estudio [230] demostró una menor necesidad de autotransfusiones en los 45 últimos donantes comparados con los primeros 46.

Los picos máximos postoperatorios de AST fueron menores en los primeros 25 casos y las cifras de ALT mostraron la misma tendencia. Algunos estudios han demostrado la relación existente entre el ratio del remanente y la elevación de

enzimas de citolisis postoperatoria, de forma que aquellos con menor ratio remanente/peso mostraban mayor elevación de AST y ALT [342], dato que no hemos corroborado en nuestros pacientes, puesto que los primeros 25 casos tenían un ratio mayor que los 68 restantes. Estos resultados tampoco podrían ser explicables por el hecho de haber realizado el protocolo de preacondicionamiento isquémico en una menor proporción de pacientes del primer grupo, pues el estudio comparativo publicado por el grupo [259] no demostró diferencias estadísticamente significativas en los picos de transaminasas postoperatorias.

Quizás el hecho de que el primer grupo presentara un mayor delta de presión portal antes y después de la hepatectomía, podría justificar estos resultados y corroborar una reciente comunicación que relacionó una elevada presión portal con el empeoramiento de la función de síntesis hepática postoperatoria en los donantes vivos derechos [343]. Sin embargo estos autores encontraron también que ese incremento de presión se relacionaba con un aumento del número de complicaciones en el donante, que en nuestra serie no ha ocurrido.

De hecho, en lo que respecta a la morbilidad postoperatoria del donante llama la atención un número significativamente menor de complicaciones globales en los primeros 25 pacientes (24%) comparado con los pacientes restantes de la serie (60.3%) como ocurría en la serie de Lo et al [48].

Sin embargo, analizadas las complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo, las diferencias no se hacen evidentes así como tampoco el número de complicaciones mayores a pesar de que el trabajo de Azoulay [230] comparando dos grupos de donantes (primeros 46 vs 45 últimos) sí que encontró diferencias en las

complicaciones mayores que disminuyeron prácticamente a la mitad en el segundo período y lo mismo afirmaron Broering et al [340].

Nuestros resultados coinciden con dos trabajos recientemente publicados uno por el grupo del A2ALL incluyendo más de 700 donantes [241], y otro estudio multicéntrico (148 programas repartidos en todo el mundo) [317] que tampoco lograron demostrar una disminución de la morbilidad postoperatoria conforme aumentaba la experiencia del programa.

Tampoco hemos constatado en nuestra serie una disminución de la incidencia de complicaciones biliares postoperatorias en el donante. De hecho las 3 lesiones peroperatorias biliares se produjeron una vez superada la supuesta curva de aprendizaje.

Estos resultados coinciden con los publicados por Lo et al [48] hace 10 años por lo que resulta algo inquietante que a pesar de la evolución de los dispositivos quirúrgicos a lo largo de ese tiempo y la experiencia adquirida según se desarrolla el programa de THDV, no hayamos sido capaces de lograr disminuir la incidencia de este tipo de complicaciones en el donante.

5.2.2. Resultados en el receptor

La experiencia progresivamente adquirida con el devenir del tiempo (o de los procedimientos), ha resultado en nuestra serie en la aceptación como receptores de THDV de pacientes “menos ideales”, puesto que, aunque la puntuación MELD fue similar, la media de edad de los primeros 25 casos fue inferior (y por tanto también el número de pacientes de edad superior a 60 años) y sólo 1 de los 6 pacientes trasplantados con serologías VIH+ corresponde al primer grupo. Las indicaciones

fueron así mismo distintas y cabe destacar que los únicos 4 casos de THDV por hepatitis fulminante se realizaron en los comienzos del programa.

El éxito del procedimiento en el receptor no depende sólo de la calidad de la intervención, sino también de una selección más adecuada del donante y de una mayor calidad del procedimiento de obtención del injerto.

Desde el punto de vista técnico objetivamos actitudes más “atrevidas” una vez superada la curva de aprendizaje: La media de GBWR fue inferior, se realizaron reconstrucciones del outflow (VSHM o sus tributarias) en un mayor porcentaje de pacientes y en 6 casos se precisó la sustitución de la vena cava inferior por una prótesis de goretex (mientras que en los primeros 25 pacientes no se realizó en ningún caso).

Aún siendo intervenciones técnicamente más complejas, las necesidades transfusionales y el tiempo de isquemia fueron similares en ambos grupos, aunque para algunos autores la experiencia del programa sí se asocia a una disminución del tiempo de isquemia y ello indudablemente conlleva una menor incidencia de complicaciones tanto precoces como tardías en el receptor [326].

A pesar de que varios autores han comunicado una disminución de las complicaciones en el receptor conforme aumenta la experiencia del programa [48, 341], en nuestra experiencia la tasa de complicaciones globales, así como el análisis de las mismas según la clasificación de Clavien-Dindo se mantuvo estable a lo largo de toda la serie, como ocurría en la serie de Pittsburg [321]. Sí destaca una tendencia hacia un mayor número de complicaciones IIIa en contraposición a un menor número de complicaciones IIIb, justificable quizás por la optimización de los

procedimientos percutáneos que pudieran habido evitar una reintervención (tal es el caso de colecciones intraabdominales por ejemplo).

Lo cierto es que la morbilidad sigue siendo elevada (hasta 73.8% para algunos grupos [341]) y ello ha motivado la búsqueda e identificación de factores de riesgo en el receptor. Para el A2ALL la edad del receptor, tiempo de isquemia, y experiencia precoz de los centros constituyen factores de riesgo de pérdida del injerto en el receptor (por retrasplante o muerte) [326].

En lo que respecta a las complicaciones biliares, existen datos contradictorios en la literatura sobre si la experiencia del programa pudiera influir o no en su incidencia [216,326, 341]. En nuestra serie, al igual que ocurría en los donantes, la incidencia se mantuvo estable con el tiempo. Si bien, la técnica de reconstrucción biliar fue diferente en ambos grupos con un número significativamente menor de anastomosis termino-terminales conforme avanzaba el programa, siendo sustituidas por anastomosis bilio-digestivas.

Nuestros resultados coinciden con los Lo et al [48], que a pesar de haber logrado disminuir de forma muy importante el número de complicaciones globales en los últimos 50 pacientes comparado con los primeros 50, la incidencia de complicaciones biliares se mantuvo estable a lo largo del tiempo.

Parece que la superación de la curva de aprendizaje se relaciona con una menor tasa de trombosis portal y trombosis arterial precoz [326, 341, 344], (cuyo manejo además parece optimizarse conforme el programa adquiere experiencia) y con una menor tasa de retrasplante [341], sin embargo nosotros no hemos podido confirmar dichos resultados, que se han mantenido comparables en ambos grupos.

La supervivencia global de los pacientes de ambos períodos fue similar, si bien el grupo de Hong-Kong [48] y el A2ALL [341] demostraron una mejora de las cifras de supervivencia global del paciente al año (70.8% vs 92.7%) así como una disminución de la mortalidad perioperatoria conforme avanzaba la experiencia del grupo (16% vs 3.3%) .

5.3.- ANÁLISIS ESPECÍFICO DE LOS CHC

La selección de pacientes con CHC como candidatos al trasplante son estrictos porque, dada la escasez de órganos, no resultaría aceptable otorgar un órgano cadavérico a un paciente con una corta expectativa de vida, cuando éste podría haber sido adjudicado a otro paciente con mejor pronóstico.

Esta consideración se complica aún más en el contexto del donante vivo. Sabiendo que el éxito del THDV reside en un balance perfecto entre el riesgo del donante y el beneficio del receptor, habría que ser aún más finos en la selección de receptores afectados de CHC.

Los criterios nacen de la necesidad de seleccionar a aquellos candidatos con menor riesgo de recidiva, que depende fundamentalmente de la invasión macro y microvascular. La invasión macrovascular constituye actualmente una contraindicación formal al trasplante y puede ser constatada durante el estudio preoperatorio. Sin embargo la invasión microvascular sólo puede ser diagnosticada en la pieza de explante, por lo que debemos basarnos en datos indirectos como son el tamaño y el número de nódulos: cuanto mayores en número y tamaño, mayor es el riesgo de invasión microvascular y por tanto el riesgo de recidiva.

Los criterios de Milán son, con diferencia, los más ampliamente utilizados a la hora de seleccionar los receptores de THDV por CHC. No obstante, cada vez son más las propuestas de criterios expandidos de selección sin que ello haya generado un aumento del riesgo de recidiva [337]. El 35.6% de los pacientes de nuestra serie se encontraban fuera de los criterios de Milán, y el 24.4% fuera de los criterios de UCSF. Es llamativo que conforme avanza la experiencia del programa del Centre Hepatobiliaire, la adherencia de los criterios de Milan y UCSF ha sido mayor, una vez superada la curva de aprendizaje de los 25 primeros pacientes.

Está claro que unos criterios de selección más o menos estrictos son imprescindibles. También es cierto que el perfeccionamiento de las pruebas diagnósticas, cada vez con mayor sensibilidad y especificidad, proporciona una mayor fiabilidad del diagnóstico preoperatorio que permitirá determinar si un paciente se encuentra fuera o dentro de dichos criterios. Sin embargo, existe un margen de error diagnóstico que sólo se hace evidente a la hora sólo al analizar la pieza de explante [345] y prueba de ello es que en nuestra serie encontramos una infraestadificación en el 15.3% de los pacientes (según Milán) y en el 8.9% según UCSF, con un 33% de satelitosis no identificada en el estudio preoperatorio.

La recurrencia en nuestra serie fue el 15.6% tras un seguimiento medio de unos 5 años, todos ellos fuera de criterios de Milán en el momento de la indicación del trasplante.

El grupo del Paul Brousse no constató diferencias en la recurrencia tumoral en su estudio comparativo por intención de tratamiento de pacientes con CHC trasplantados con donante vivo o donante cadavérico, aunque el tiempo transcurrido hasta la recurrencia fue mayor en el grupo THDV [346]. En esta serie, las

características tumorales eran similares, es decir, existían pacientes con criterios expandidos en ambos grupos.

En la serie americana del A2ALL, donde no se aceptan pacientes con criterios expandidos en la lista de espera de donante cadavérico, el THDV se ha asociado a una mayor recurrencia del CHC, incluso ajustado por el tipo de tumor [339]. Una explicación a este hecho podría ser que, a pesar de tener tumores más agresivos, un número significativamente menor de pacientes en el grupo THDV habían recibido tratamiento previo al trasplante. A diferencia de este grupo, en nuestra serie, algo más del 71% de nuestros pacientes con CHC recibieron algún tipo de tratamiento antes del trasplante (principalmente TACE) y ello podría justificar la baja incidencia de recurrencia comparado con el grupo Americano.

El tratamiento del CHC en pre-trasplante tiene dos finalidades: bien disminuir la progresión tumoral durante el tiempo que el paciente permanece en lista de espera (bridge therapy, terapia puente, más evidente en caso de donante cadavérico), bien realizar un downstaging (tratamiento de determinadas lesiones con el fin de convertir a un paciente con criterios expandidos en un paciente dentro de criterios convencionales).

El papel del THDV como herramienta al “salvage transplantation” en caso de recidiva o descompensación después del tratamiento de un CHC (generalmente mediante resección) aún no está claramente determinado, pero parece que pudieran aplicarse los mismos criterios que para el trasplante cadavérico [347].

Algunos autores consideran que el patrón de recidiva tumoral tras el primer tratamiento, selecciona aquellos CHC con una biología tumoral más agresiva y que

por tanto se beneficiarían menos de un trasplante. En el caso del THDV, este período de espera tras el primer tratamiento se acorta, es el concepto del “Fast-tracking” que no permite al tumor manifestar su verdadera agresividad tumoral [348].

La recurrencia tras el THDV parece además que tiende a ser más temprana que con el donante cadavérico. Algunos autores han postulado que la regeneración hepática que tiene lugar en los injertos parciales, podría estimular a su vez el crecimiento de las células tumorales del CHC justificando esta recidiva precoz [339].

Si bien es cierto que los resultados del trasplante con donante vivo por CHC parecen peores que los obtenidos con el donante cadavérico, incluso ajustados según el tipo de tumor [348, 349], para los receptores con CHC fuera de criterios convencionales, el THDV constituye la única opción de tratamiento.

Para los receptores con CHC dentro de criterios, el asumible largo tiempo de espera en lista y la incertidumbre de la efectividad de los tratamientos (bridge o downstaging) justificaría también la promoción de la donación en vivo.

En Asia el THDV es la única opción de tratamiento definitivo del CHC, pues la donación cadavérica es prácticamente inexistente y la prevalencia de VHB es altísima con una incidencia de CHC que llega a ser del 80% en áreas donde la infección es endémica.

Centros de alto volumen como el Asan Center en Korea, aplicando sus criterios expandidos (diámetro<5cm; número de lesiones<6; no invasión macrovascular), obtienen supervivencias de 94% y 81.6% al año y 5 años respectivamente del THDV [337]. Sin embargo, a la hora de interpretar estos resultados, hay que tener en cuenta

que en el 93% de los pacientes la etiología de la cirrosis fue VHB y sólo en un 7% por VHC, en absoluto comparable al panorama de Occidente.

Series como la de la Universidad de Tokyo [350] con un 62% de pacientes con VHC, más comparable con nuestro escenario de trabajo, obtienen supervivencias globales del 75% a los 5 años con sus criterios expandidos (diámetro <5cm; número de lesiones <5). Esta cifra se aproxima más a los resultados de supervivencia global de nuestra serie, que además tampoco mostró diferencias significativas de supervivencia en pacientes sometidos a THDV fuera de criterios de Milan o fuera de criterios de UCSF. Nuestros resultados parecen superiores a los del A2ALL que reportan una probabilidad de supervivencia a los 5 años del 59% en el grupo de THDV [339].

En esta serie americana, el grupo de donante vivo, a pesar de presentar mayores tasas de recurrencia, mostró unos resultados de supervivencia similares al grupo de donante cadavérico. Estos resultados apoyan los publicados por Valiki [351] donde los THDV, también a pesar de una mayor recurrencia, mostraban mejor supervivencia que el grupo de donante cadavérico. Explicaciones a este hecho podrían ser la edad más joven de los donantes y un tiempo de isquemia más corto.

En el trabajo del grupo de Paul Brousse [346], con tasas similares de recurrencia, el análisis por intención de tratamiento de la supervivencia fue similar en ambos grupos. La ventaja del tiempo reducido de espera en caso de THDV podría haber jugado a su favor. En este estudio existía una tendencia hacia peores resultados en el grupo THDV en pacientes con criterios expandidos (fuera de Milan y de UCSF), si bien en nuestra serie no hemos constatado diferencias, quizás justificable por el relativamente limitado número de pacientes.

6.- CONCLUSIONES

1.- El trasplante hepático de donante vivo adulto constituye una alternativa válida para pacientes seleccionados que se encuentren en lista de espera de trasplante hepático y sus resultados cumplen con los estándares de calidad dictados por la comunidad científica.

2.- La complicación más frecuente en el donante durante los tres primeros meses postoperatorios fue la biliar, afectando al 17% de ellos. A pesar de que la mayor parte de las complicaciones aparecidas en el donante no constituyeron por definición una amenaza para su vida, el 16% de ellos sufrieron algún tipo de complicación mayor.

3.- Dos terceras partes de los receptores de un injerto hepático de donante vivo presentaron algún tipo de complicación durante los tres primeros meses postoperatorios. Pese a la morbilidad inherente a la técnica, que afectó en forma de complicación mayor al 51.6% de los receptores, la tasa de mortalidad peroperatoria fue aceptable de acuerdo con los estándares de calidad aceptados.

4.- La complicación biliar continúa siendo el problema fundamental en el receptor de trasplante hepático de donante vivo, afectando al 28% y el 23.4% de los pacientes, a corto y medio plazo respectivamente y ha sido la responsable de la realización de procedimientos terapéuticos invasivos, de forma iterativa en la mayor parte de los ellos.

5.- La morbilidad postoperatoria de los receptores de un trasplante hepático de donante vivo es asumible a la vista de los resultados de supervivencia de los pacientes de nuestra serie, estimada en 89.2%, 83.4%, 78.7% y 70.9%, a uno, tres, cinco y nueve años respectivamente.

6.- La superación de la curva de aprendizaje de 25 pacientes en el trasplante hepático de donante vivo, resultó en la realización de procedimientos de mayor complejidad sin que ello derivara en un perjuicio de los resultados de morbimortalidad y supervivencia, que se mantuvieron comparables a lo largo de la serie, tanto en donantes como en receptores.

7.- El carcinoma hepatocelular constituyó en nuestra serie la indicación más frecuente de trasplante, obteniéndose resultados de supervivencia y recidiva superponibles a los publicados en la literatura. Conforme avanzó la experiencia del programa, el cumplimiento de los criterios convencionales de indicación al trasplante fue mayor, aunque ello no supuso una repercusión en los resultados de supervivencia.

7.- BIBLIOGRAFÍA

- [1] Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-676
- [2] Calne RY, Williams R. Liver Transplantation in man. I. Observations on technique and organization in five cases. *Br Med J.* 1968;4:535-540
- [3] Margarit C, Jaurrieta E, Maestre P, Casais L, Oncins J, Fernandez de Sevilla A et al. Orthotopic hepatic transplant in a patient with hepatocarcinoma. *Rev Esp Enferm Apar Dig.* 1984;66:234-239
- [4] Bismuth H, Houssin D. Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery.* 1984; 95:367-370
- [5] Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. Transplantation einer spenderbeber auf zwei empfangen (splitting-transplantation): eine neue methode in der weiterentwicklung der lebersegment transplantation. *Langenbecks Arch Chir.* 1988;373:127-130
- [6] Terpstra OT, Reuvers CB, Schalm SW. Auxilliary heterotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1988; 45:1003-1007
- [7] Bismuth H, Morino M, Castaing D, Gillon MC, Descorps Declere A, Saliba F et al. Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *Br J Surg.* 1989;76:722-724
- [8] Smith B. Segmental liver transplantation from a living donor. *J Pediatr Surg.* 1969;4:126-132
- [9] Raia S, Nery JR, Mies S. Liver transplantation from live donors. *Lancet.* 1989;2:497
- [10] Strong RW, Lynch SV, Ong TH, Matsunami H, Koido Y, Balderson SA. Successful liver transplantation from a living donor to her son. *N Engl J Med.* 1990; 322:1505-1507
- [11] Broelsch CE, Edmond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR, Baker AL, Lichtor JL. Application of reduced-size liver transplants as splits grafts auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants. *Ann Surg.* 1990;212:368-375
- [12] Broelsch CE, Whittington PF, Emond JC, Heffron TJ, Thistlethwaite JR, Stevens L et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. *Ann Surg.* 1991;214:428-437
- [13] Hashikura Y, Makuuchi M, Kawasaki S, Matsunami M, Ikegami T, Nakawaza Y et al. Successful living-related partial liver transplantation to an adult patient. *Lancet* 1994; 343:1233-1234
- [14] Tanaka K, Uemoto S, Tokunaga Y, Fujita S, Sano K, Nishizawa T et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg.* 1993; 217:82-91
- [15] Nudeshima J. Obstacles to brain death and organ transplantation in Japan. *Lancet.* 1991;338:1063-1064
- [16] Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S et al. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation.* 2009;88:110-114
- [17] Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S: Japanese Liver Transplantation Society. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *Am J Transplant.* 2013;13:1830-1839
- [18] Moon DB, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Ha Ty et al. More than 300 consecutive living donor liver transplants a year at a single center. *Transpl Proc.* 2013;45:1942-1947
- [19] Marcos A, Ham JM, Fisher RA, Olzinski AT, Posner MP. Single center analysis of the first 40 adult-to-adult living donor liver transplants using the right lobe. *Liver Transpl.* 2000;6:296-301

- [20] Carreyrou J. Doing a Volume Business in Liver Transplants. Wall Street Journal 2008 21 Noviembre. Disponible en <http://online.wsj.com/article/SB122722880819446359.html>
- [21] Miller C, Florman S, Kim-Schluger L, Lento P, De la Garza J, Wu J et al. Fulminant and fatal gas gangrene of the stomach in a healthy live liver donor. Liver Transpl. 2004;10:1315-1319
- [22] Trotter JF, Adam R, Lo CM, Kenison J. Documented deaths of hepatic lobe donors for living donor liver transplantation. Liver Transpl. 2006;12:1485-1488
- [23] Organ Procurement and Transplantation Network. OPTN&SRTR Annual Report 2012. Disponible en: <http://optn.transplant.hrsa.gov>.
- [24] Newsletter Transplant 2013. Disponible en <http://www.ont.es>
- [25] Sociedad Española de Trasplante Hepático. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera e indicadores de calidad. Cir Esp. 2008;86:290-300
- [26] Organ procurement and Transplantation Network – HRSA. Final rule with comment period. Federal Register. 1998;63:16296-16338.
- [27] Freeman RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. Liver Transpl. 2000;6:543-552
- [28] Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of the Liver Diseases. Liver Transplant Surg. 1997;3: 628-637
- [29] Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginés P, Uriz J, Quintó L, Ventura PJ et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascitis. J Hepatol. 2001;34:46-52
- [30] Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC.. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology. 2000;31:864-871
- [31] Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001;33:464-470
- [32] Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003;124:91-96
- [33] Ravaioli M, Masetti M, Ridolfi L, Capelli M, Grazi GL, Venturoli N et al. Laboratory test variability and model for end-stage liver disease score calculation: effect on liver allocation and proposal for adjustment. Transplantation. 2007;83:919-924
- [34] Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW et al. Predicting outcome after liver transplantation: Utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. Transplantation. 2004;77:99-106.
- [35] Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. Liver Transpl. 2007;13:1174-1180
- [36] Avolio AW, Nardo B, Agnes S, Montalti R, Pepe G, Cavallari A et al. The mismatch choice in liver transplantation: a suggestion for the selection of the recipient in relation to the characteristic of the donor. Transpl Proc. 2005;37:2584-2586.

- [37] Sociedad Española de Trasplante Hepático. . III Consensus Meeting of the Spanish Society of Liver Transplantation. Hepatitis C, living-donor liver transplantation, quality of liver grafts and of liver transplantation programs. *Cir Esp*. 2011;89:487-504
- [38] Freeman RB, Jamieson N, Schaubel DE, Porte RJ, Villamil FGL. Who should get a liver graft? *J Hepatol*. 2009;50:664-673
- [39] O' Grady Jg, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterol*. 1989 ; 97 : 439-445
- [40] Marudanayagam R, Shanmugam V, Gunson B, Mirza DF, Mayer D, Buckels J et al. Aetiology and outcome of acute liver failure. *HBP*. 2009;11:429-434
- [41] European Liver Transplantation Registry (ELTR). Disponible en <http://www.eltr.com>
- [42] Bernau J, Samuel D, Durand F. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology*. 1991; 14: 49A
- [43] Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the Management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-1197
- [44] Roberts, MS, Angus, DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis or the UNOS database. *Liver Transpl*. 2004;10:886-897
- [45] Kasahara M, Takada Y, Egawa H, Fujimoto Y, Ogura Y, Ogawa K et al. Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation: Kyoto University experience. *Am J Transpl*. 2005; 5: 558-565
- [46] Chenard-Neu MP, Boudjema K, Bernuau J, Degott C, Belghiti J, Cherqui D et al. Auxiliary liver transplantation: regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure. A multicenter European study. *Hepatology*. 1996;23:1119-1127.
- [47] Azoulay D, Samuel D, Ichai P, Castaing D, Saliba F, Adam R et al. Auxiliary partial orthotopic versus standard orthotopic whole liver transplantation for acute liver failure. A reappraisal from a single center by a case-control study. *Ann Surg*. 2001;234:723-731
- [48] Lo CM, Fan ST, Liu CL, Yong BH, Wong Y, Lai CL et al. Lessons learned from one hundred right lobe living donor liver transplants. *Ann Surg*. 2004;240:151-158.
- [49] Park SJ, Lim YS, Heo NY, Lee HC, Suth DJ, Yu E et al. Emergency adult-to-adult living donor liver transplantation for acute liver failure in an hepatitis B virus endemic area. *Hepatology*. 2010;51:903-911
- [50] Ikegami T, Taketomi A, Soejima Y, Maehara Y. Feasibility of adult-to-adult living donor liver transplantation for acute liver failure. *Liver Transpl*. 2009;15:117-118
- [51] Campsen J, Blei AT, Emond JC, Everhart JE, Freise CE, Lok AS et al. Outcomes of living donor liver transplantation for acute liver failure: the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study. *Liver Transpl*. 2008;14:1273-1280
- [52] Novello AC. New York State Committee on Quality Improvement in Living Liver Donation. Troy, NY: New York State Health Department; 2002
- [53] Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol*. 2012;57:288-296
- [54] Parrilla P, Robles R, Varo E, Jiménez C, Sánchez-Cabús S, Pareja E. Liver transplantation for bile duct injury after open and laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 2014;101:63-68

- [55] Otsuka Y, Duffy JP, Saab S, Farmer DG, Ghobrial RM, Hiatt JR et al. Postresection hepatic failure: successful treatment with liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:672-679
- [56] Honore C, DeRoover A, Gilson N, Detry O. Liver transplantation for hepatic trauma: Discussion about a case and its management. *J Emerg Trauma Shock.* 2011;4:137-139
- [57] Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012;57:675-688
- [58] Memoria de resultados del Registro Español de Trasplante Hepático 2012. Disponible en <http://www.ont.es>
- [59] Crespo G, Mariño Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterol.* 2012;142:1373-1383
- [60] Cholongitas E, Goulis J, Akriviadis E, Papatheodoridis. Hepatitis B immunoglobulin and/or nucleos(t)ide analogues for prophylaxis against hepatitis B virus recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2011;17:1176-1190
- [61] Burra B, Germani G, Adam R, Karam V, Marzano A, Lampertico P et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: An ELTR study on evolution and outcomes. *J Hepatol.* 2013;58:287-296
- [62] Carrión JA, Navasa M, Forns X. Retransplantation in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2010;53:962-970
- [63] Carrión JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M, García-Pagán JC, Crespo G, Bruguera M et al. Efficacy of anti-viral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterology.* 2007;132:1746-1756
- [64] Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology.* 1999;29:365-370
- [65] Marti J, De la Serna S, Crespo G, Forns X, Ferrer J, Fondevila C et al. Graft and viral outcomes in retransplantation for hepatitis C virus recurrence and HCV primary liver transplantation: a case-control study. *Clin Transpl.* 2014;28:821-828
- [66] McCashland T, Watt K, Lyden E, Adams L, Charlton M, Smith AD, et al. Retransplantation for hepatitis C: results of a U.S. multicenter retransplant study. *Liver Transpl.* 2007;13:1246-1253
- [67] Antonini TM, Samuel D. Indications and results of liver transplantation (excluding hepatocellular carcinoma and fulminant hepatitis). *Gastroenterol Clin Biol.* 2009;33:44-50
- [68] Vibert E, Duclos-Vallee JC, Ghigna MR, Hoti E, Salloum C, Guettier C et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology.* 2011;53:475-82
- [69] Singal AK, Guturu P, Hmoud B, Kuo YF, Salameh H, Wiesner RH. Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation.* 2013;95:755-760
- [70] Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: A study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transpl.* 2010;10:138-148
- [71] Malik SM, De Vera ME, Fontes P, Shaikh O, Ahmad J. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transpl.* 2009;9:782-793

- [72] Heneghan M, Zolfino T, Muiesan P, Portmann BC, Rela M, Heaton ND et al. An evaluation of long-term outcomes after liver transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver Transpl.* 2003;9:921-928
- [73] Gossard AA, Lindor KD. Autoimmune hepatitis: a review. *J Gastroenterol* 2012; 47:498-503
- [74] Schramm C, Bubenheim M, Adam R, Karam V, Buckels J, O'Grady JG et al. Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis : a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 2010;16:461-469
- [75] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-699
- [76] Cillo U, Vitallo A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G et al. Liver transplantation for the treatment of moderately or well differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2004;239:150-159
- [77] Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33:1394-1403
- [78] Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Guggenheim J, Durand F et al. Impact of UCSF criteria according to pre and post OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. *Liver Transpl.* 2006;12:1761-1769
- [79] Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, Watson M, Farmer DG, Ghobrial RM et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22 year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg.* 2007;246:502-509
- [80] Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10:35-43
- [81] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an International consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13:e11-e22
- [82] European Association for the Study of the Liver; European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908-943
- [83] Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg.* 2002; 235:373-382
- [84] Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2003;238:885-892
- [85] Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Ann Surg.* 2003;238:508-518
- [86] Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. Results in 207 patients. *Transplantation.* 2000;69:1633-1637
- [87] Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2005;242:451-458

- [88] Darwiwh Murad S, Kim WR, Therneau T, Gores GJ, Rosen CB, Martenson JA et al. Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology*.2012;56:972-981
- [89] Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transpl Int*.2008;21:1107-1117
- [90] Sapisochin G, Rodriguez de Lope C, Gastaca M, Ortiz de Urbina J, Suarez MA, Santoyo J et al. "Very early" intrahepatic cholangiocarcinoma in cirrhotic patients: should liver transplantation be reconsidered in these patients? *Am J Transpl* 2014;14:660-667
- [91] Chok KS, Nf KK, Cheung TT, Yuen WK, Poon RT, Lo CM et al. An update on long-term outcome of curative hepatic resection for hepatocholangiocarcinoma. *World J Surg*.2009;33:1916-1921
- [92] Austin MT, Leys CM, Feurer ID, Loworn HN 3rd, O'Neill JA Jr, Pison CW et al. Liver transplantation for childhood hepatic malignancy: a review of the United Network for Organ Sharing. (UNOS) database. *J Pediatr Surg*. 2006;41:182-186
- [93] Grossman EJ, Millis JM. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transpl*.2010;16:930-942
- [94] Lerut JP, Orlando G, Adam R, Schiavo M, Klempnauer J, Mirza D et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epitheloid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg*.2007;246:949-957
- [95] Orlando G, Adam R, Mirza D, Soderdahl G, Porte RJ, Paul A et al. Hepatic hemangiosarcoma: an absolute contraindication to liver transplantation- The European Liver Transplant Registry experience. *Transplantation*. 2013;95:872-877
- [96] Bioulac-Sage P, Balabaud C, Zucman-Rossi J. Subtype classification of hepatocellular adenoma. *Dig Surg*. 2010;27:39-45
- [97] Deneve JL, Pawlik TM, Cunningham S, Clary B, Reddy S, Scoggins CR et al. Liver cell adenoma: a multicenter analysis of risk factors for rupture and malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:640-648.
- [98] Ercolani G, Grazi GL, Pinna AD. Liver transplantation for benign hepatic tumors: a systematic review. *Dig Surg*. 2010;27:68-75
- [99] Rake JP, Visser G, Labrune P, Leonard JV, Ullrich K, Smit JP. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Result of the European Study on Glycogen Storage Disease Type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr*. 2002;161:S20-S34
- [100] Van Keimpema L, Nevens F, Adam R, Porte RJ, Fikatas P, Becker T et al. Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: an European Liver Transplant Registry study. *Transpl Int*. 2011;24:1239-1245
- [101] Bandeira IA, Antunes MJ, Maia M, Lopes EP, Godoy MM, Petribú AT et al. Liver transplant for the treatment of giant hepatic hemangioma. *Liver Transpl*. 2004;1:1436-1437
- [102] Manzia TM, Gravante G, Di Paolo D, Orlando G, Toti L, Bellini MI et al. Liver transplantation for the treatment of nodular regenerative hyperplasia. *Dig Liver Dis*. 2011;43:929-934
- [103] Bresson-Hadni S, Koch S, Miguet JP, Gillet M, Mantion GA, Heyd B et al. Indications and results of liver transplantation for *Echinococcus* alveolar infection. *Lang Arch Surg*. 2003;388:231-238
- [104] Le Treut YP, Gregoire E, Kempnauer J, Belghiti J, Jouve E, Lerut J et al. Liver Transplantation for neuroendocrine tumors in Europe – Results and trends in patient selection. *Ann Surg*. 2013;257:807-815

- [105] Gedalay R, Daily MF, Davenport D, McHugh PP, Koch A, Angulo P et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg.* 2011;146:953-958
- [106] Dueland S, Guren TK, Hagness M, Glimelius B, Line PD, Pfeiffer P et al. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer?. *Ann Surg* 2014;Jun Epub ahead of print
- [107] Liang Y, Yang Z, Zhong R. Primary biliary cirrhosis and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2012;56:1409-1417
- [108] Karlsen TH, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2013;59:571-582
- [109] Masheshwari A, Yoo HY, Thuluvath PJ. Long-term outcome of liver transplantation in patients with PSC: a comparative analysis with PBC. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:538-542
- [110] Hays DM, Kimura K. Biliary atresia: new concepts of management. *Curr Probl Surg.* 1981;18:541-608
- [111] Mizuta K, Urahashi T, Ihara Y, Sanada Y, Wakiya T, Yamada N et al. Living donor liver transplantation in children with cholestatic liver disease: a single-center experience. *Transplant Proc* 2012;44:469-472
- [112] Sun LY, Yang YS, Zhu ZJ, Gao W, Wei L, Sun XY et al. Outcomes in children with biliary atresia following liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2013;12:143-148
- [113] De Kerckhove L, De Meyer M, Verbaandert C, Mourad M, Sokal E, Goffette P et al. The place of liver transplantation in Caroli's disease and syndrome. *Transpl Int.* 2006;19:381-388
- [114] Gossard AA, Angulo P, Lindor KD. Secondary sclerosing cholangitis: a comparison to primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1330-1333
- [115] Lubikowski J, Chmurowicz T, Post M, Jarosz K, Bialek A, Milkiewicz P et al. Liver transplantation as an ultimate step in the management of iatrogenic bile duct injury complicated by secondary biliary cirrhosis. *Ann Transplant.* 2012;17:38-44
- [116] Llado L, Fabregat J, Baliellas C, Gonzalez-Castillo A, Ramos E, Gonzalez-Vilasartana E et al. Surgical treatment of biliary tract complications after liver transplantation. *Transpl Proc.* 2012;44:1557-1559
- [117] Weiss KH, Gotthardt D, Schimdt J, Schemmer P, Encke J, Riediger C et al. Liver transplantation for metabolic liver diseases in adults: indications and outcome. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:s9-s12
- [118] Park YK, Kim BW, Wang HJ, Kim MW. Auxiliary partial orthotopic living donor liver transplantation in a patient with Wilson's disease: a case report. *Transplant Proc.* 2008;40:3808-3809
- [119] Fagiuoli S, Daina E, D'Antiga L, Colledan M, Remuzzi G. Monogenic diseases that can be cured by liver transplantation. *J Hepatol.* 2013;59:595-612
- [120] Kamath BM, Yin W, Miller H, Anand R, Rand EB, Alonso E et al. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience. *Liver Transpl.* 2012;18:940-948
- [121] Hughes RD, Mitry RR, Dhawan A. Current status of hepatocyte transplantation. *Transplantation.* 2012;93:342-347

- [122] Wahlin S, Stal P, Adam R, Karam V, Porte R, Seehofer D et al. Liver Transplantation for erythropoietic protoporphyria in Europe. *Liver Transpl.* 2011;17:1021-1026
- [123] Arnon R, Annunziato RA, Miloh T, Padilla M, Sogawa H, Batemarco L et al. Liver and combined lung and liver transplantation for cystic fibrosis: analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant.* 2011;15:254-264
- [124] Wilczek HE, Larsson M, Ericzon BG. Long-term data from the Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry (FAPWTR). *Amyloid.* 2011;18:S193-S195
- [125] Morioka D, Kasahara M, Takada Y, Corrales JP, Yoshizawa A, Sakamoto S et al. Living donor liver transplantation for pediatric patients with inheritable metabolic disorders. *Am J Transplant.* 2005;5:2754-2763
- [126] Tu ZH, Shang DS, Jiang JC, Zhang W, Zhang M, Wang WL et al. Liver transplantation in Crigler-Najjar syndrome type I disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012;11:545-548
- [127] Makowka I, Gordon RD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh JW, Tzakis AG et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical transplantation. *Transplant Proc.* 1987;19:2378-2382
- [128] Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien PA, Porte RJ et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:1694-1707
- [129] Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:651-663
- [130] Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA et al. Optimal utilization of donor graft with extended criteria. *Ann Surg.* 2006;243:748-755
- [131] Briceño J, Solorzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. [Transpl Int.](#) 2000;13:S249-S252.
- [132] Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA et al. Characteristic associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *Am J Transpl.* 2006;6:783-790
- [133] Lai Q, Melandro F, Levi Sandri GB, Mennini G, Corradini SG, Merli M et al. Use of elderly donors for liver transplantation: has the limit been reached? *J Gastrointest Liver Dis.* 2011;20:383-387
- [134] Mor E, Klintmalm G, Gonwa TA, Solomon H, Holman MJ, Gibbs JF et al. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation.* 1992;53:383-386
- [135] Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Geront.* 2005;40:650-659
- [136] Popper H. Aging and the liver. *Prog Liver Dis.* 1986;8:659-683
- [137] Wakabayashi H, Nishiyama Y, Ushiyama T, Maeba T, Maeta H. Evaluation of the effect of age on functioning hepatocyte mass and liver blood flow using liver scintigraphy in preoperative estimations for surgical patients: comparison with CT volumetry. *J. Surg. Res.* 2002;106:246-253
- [138] Verran D, Kusyk T, Painter D, Fisher J, Koorey D, Strasser S et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:500-505

- [139] Toniutto P, Fabris C, Bortolotti N, Minisini R, Avellini C, Fumo E, et al. Evaluation of donor hepatic iron concentration as a factor of early fibrotic progression after liver transplantation. *J Hepatol.* 2004;41:307-311
- [140] Plat A, Youssef N, Brousse N, Pol S. Liver and ageing: clinical aspects. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27:540-7.
- [141] Fondevila C, Busuttil R, Kupiec-Weglinski J. Hepatic ischemia/reperfusion injury-a fresh look. *Exp Mol Path.* 2003;74:86-93
- [142] Cassuto J, Patel S, Tsoulfas G, Orloff MS, Abt PL. The cumulative effects of cold ischemic time and older donor age on liver graft survival. *J Surg Res.* 2008;148:38-44
- [143] Martins P, Chang S, Mahadevapa B, Martins AB, Sheiner P. Liver grafts from selected older donor do not have significantly more ischemia reperfusion injury. *HPB.* 2011;13:212-220
- [144] Park Y, Hirose R, Coatney, Ferrell L, Behrends M, Roberts JP et al. Ischemia-reperfusion injury is more severe in older versus young rat livers. *J Surg Res.* 2007;137:96-102
- [145] Martins PN, Pratschke J, Pascher A, Fritzsche L, Frei U, Neuhaus P, et al. Age and immune response in organ transplantation. *Transplantation.* 2005;79:127-132
- [146] Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transpl.* 2004;4:1139-1147
- [147] Reese P, Sonawane S, Thomasson A, Yeh H, Markmann JF. Donor age and cold ischemia interact to produce inferior 90-day liver allograft survival. *Transplantation.* 2008;85:1737-1744
- [148] Faber W, Seehofer D, Puhl G, Gluckelberger O, Bertram C, Neuhaus P et al. Donor age does not influence 12-month outcome after orthotopic liver transplantation. *Transpl Proc* 2011;43:3789-795
- [149] Waki K. UNOS Liver registry: ten year survivals. *Clin Transpl.* 2006;29-39
- [150] Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Caine RY et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet.* 2000;356:621-627
- [151] Burroughs A, Sabin C, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet.* 2006;367:225-232
- [152] Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Martinez F, Carrasco D et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology.* 2002;36:203-210
- [153] Todo S, Nery J, Yanaga K, Podesta L, Gordon RD, Starzl TE. Extended preservation of human liver grafts with UW solution. *JAMA.* 1989;261:711-714
- [154] Nocito A, El-Badry AM, Clavien PA et al. When is steatosis too much for transplantation? *J Hepatol.* 2006; 45: 494-499
- [155] Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – multivariate analysis. *Transplantation.* 1993;55:807-813
- [156] McCormack L, Petrowsky H, Jochum W, Mulhaupt B, Weber B, Clavien PA. Use of severely steatotic grafts in liver transplantation: a matched case-control study. *Ann Surg.* 2007;246:940-946
- [157] Adam R, Reynes M, Johann M, Morino M, Astarcioglu I, Kafetzis I, Castaing D et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23:1538-1540

- [158] Markin RS, Wisecarver JL, Radio SJ, Stratta RJ, Langnas AN, Hirst K et al. Frozen section evaluation of donor livers before transplantation. *Transplantation*. 1993;56:1403-1409
- [159] Müllhaupt B, Dimitroulis D, Gerlach JT, Clavien PA. Hot topics in liver transplantation: organ allocation – extended criteria donor – living donor liver transplantation. *J Hepatol*. 2008;48:S58-S67
- [160] Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med*. 2007;356:1545-1559
- [161] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. Liver grafts from anti-hepatitis B core positive donors: A systematic review. *J Hepatology*. 2010;52:272–279
- [162] Prieto M, Gomez MD, Berenguer M, Cordoba J, Rayon JM, Pastor M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibodypositive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl*. 2001;7:51–58
- [163] Burr AT, Li YF, Tseng JF, Saidi RF, Bozorgzadeh A, Shah SA. Survival after liver transplantation using hepatitis C virus-positive donor allografts: case-controlled analysis of the UNOS database. *World J Surg*. 2011;35:1590-1595
- [164] Saab S, Ghobrial RM, Ibrahim AB, Kunder G, Durazo F, Han S et al. Hepatitis C positive grafts may be used in orthotopic liver transplantation: a matched analysis. *Am J Transplant*. 2003;3:1167–1172
- [165] Ballarin R, Cucchetti A, Spaggiari M, Montalti R, Di Benedetto F, Nadalin S, et al. Long-term follow-up and outcome of liver transplantation from anti-hepatitis C virus-positive donors: a European multicentric case-control study. *Transplantation*. 2011;91:1265-1272
- [166] Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Deceased donors with a past history of malignancy: an Organ Procurement and Transplantation Network/United Network for Organ Sharing update. *Transplantation*. 2007;84:272–274
- [167] Buell JF, Beebe TM, Trofe J, Gross TG, Alloway RR, Hanaway MJ et al. Donor transmitted malignancies. *Ann Transpl*. 2004;9:53-56
- [168] Kootstra G, Daemen JG, Oomen AP. Categories of non-heart-beating-donors. *Transplant Proc*. 1995;27:2893-2894
- [169] Ma Y, Wang GD, Wu LW, Hu RD. Dynamical changing patterns of histological structure and ultrastructure of liver graft undergoing warm ischemia injury from non-heart-beating donor in rats. *World J Gastroenterol*. 2006;12:4902-4905
- [170] Perera MT, Bramhall SR. Current status and recent advances of liver transplantation from donation after cardiac death. *World J Gastrointest Surg*. 2011;3:167-176
- [171] Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis MH, Muñoz J, Taura P, Calatayud D et al. Superior preservation of DCD livers with continuous normothermic perfusion. *Ann Surg*. 2011;254:1000-1007
- [172] Abt PL, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg*. 2004;239:87-92
- [173] Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transpl*. 2012;12:162-170
- [174] Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant – an analysis of the national registry. *J Hepatol*. 2011;55:808-813

- [175] Merion R, Pelletier S, Goodrich N, Englesbe MJ, Delmonico FL. Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. *Ann Surg.* 2006;244:555-562
- [176] Pine JK, Aldouri A, Young AL, Davies MH, Attia M, Toogood TJ et al. Liver transplantation following donation after cardiac death: an analysis using matched pairs. *Liver Transpl.* 2009;15:1072-1082
- [177] Monbaliu D, Crabbe T, Roskams T, Fevery J, Verwaest C, Pirenne J. Livers from non-heart-beating donor tolerate short periods of warm ischemia. *Transplantation.* 2005;79:1226-1230
- [178] Foley D, Fernandez L, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long term outcomes from a single center. *Ann Surg.* 2011;253:817-825
- [179] Deshpande R, Heaton N. Can non-heart-beating donors replace cadaveric heart-beating liver donors? *Forum on Liver Transplantation I. J Hepatol.* 2006;45:499-503
- [180] Uemura T, Ramprasad V, Hollenbeak CS, Bezinover D, Kadry Z. Liver transplantation for hepatitis C from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transpl.* 2012;12:984-991
- [181] Nguyen JH, Bonatti H, Dickson RC, Hewitt WR, Grewal HP, Willingham DL et al. Long-term outcomes of donation after cardiac death liver allografts from a single center. *Clin Transplant.* 2009;23:168-173
- [182] Furtado A, Tome L, Oliveira FJ, Furtado E, Viana J, Perdigoto R. Sequential liver transplantation. *Transplant Proc.* 1997;29:467-468
- [183] Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry and Domino Liver Transplant Registry. Disponible en <http://www.fapwtr.org>
- [184] Bispo M, Marcelino P, Pinto Marques H, Martins A, Perdigoto R, Aguiar MJ et al. Domino versus deceased donor liver transplantation: association with early graft function and perioperative bleeding. *Liver Transpl* 2011;17:270-278
- [185] Lladó L, Baliellas C, Casasnovas C, Ferrer I, Fabregat J, Ramos E et al. Risk of transmission of systemic trans- thyretin amyloidosis after domino liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16:1386-1392
- [186] Mazariegos GV, Morton DH, Sindhi R, Soltys K, Nayyar N, Bond G et al. Liver transplantation for classical maple syrup urine disease: long-term follow-up in 37 patients and comparative United Network for Organ Sharing experience. *J Pediatr.* 2012;160:116-21
- [187] Dowman JK, Gunson BK, Bramhall S, Badminton MN, Newsome PN. Liver transplantation from donors with acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med.* 2011;154:571-572
- [188] Popescu I, Dima SO. Domino Liver Transplantation: How Far Can We Push the Paradigm? *Liver Transpl.* 2012;18:22-28
- [189] Azoulay D, Castaing D, Adam R, Savier E, Delvart V, Karam V et al. Split-liver transplantation for two adult recipients: feasibility and long-term outcomes. *Ann Surg.* 2001;233:565-574
- [190] Hong JC, Yersiz H, Farmer DG, Duffy JP, Ghobrial RM, Nonthasoot B et al. Longterm outcomes for whole and segmental liver grafts in adult and pediatric liver transplant recipients: a 10-year comparative analysis of 2,988 cases. *J Am Coll Surg.* 2009;208:682-689
- [191] Abradelo M, Sanabria R, Caso O, Alvaro E, Moreno E, Jimenez C. Split Liver Transplantation: Where? When? How? *Transpl Proc.* 2012;44:1513-1516

- [192] Renz JF, Emond JC, Yersiz H, Ascher NL, Busuttil RW. Split-liver transplantation in the United States: outcomes of a national Survey. *Ann Surg.* 2004;239:172-181
- [193] Lee KW, Cameron AM, Maley WR, Segev DL, Montgomery RA. Factors affecting graft survival after adult/child split-liver transplantation: analysis of the UNOS/OPTN data base. *Am J Transplant.* 2008;8:1186-1196
- [194] Ramirez S, Perez-del-Pulgar S, Forns X. Virology and pathogenesis of hepatitis C virus recurrence. *Liver Transpl* 2008;14:S27-35
- [195] Meneu-Diaz JC, Moreno-Gonzalez E, Garcia I, Moreno-Elola A, Perez-Saborrido B, Fundora-Suarez Y et al. Starting a new program of Split liver transplantation after a low learning curve: a reality in centers with large experience in liver surgery and whole liver transplantation. *Hepatology*.2008;55:1699-1704
- [196] Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transpl.*2009;9:318-326
- [197] Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Wookland DC, Ratner LE, Samstein B et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transpl.* 2008; 2537-2546
- [198] Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Mülhaupt B et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011;254:745-753
- [199] Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H, Herkner H, Rasoul-Rockenschaub S, Soliman T et al. Combination of extended donor criteria and changes in the model of end-stage liver disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation.* 2007;83:588-592
- [200] Volk ML, Lok AS, Pelletier SJ, Ubel PA, Hayward RA. Impact of the model for end-stage liver disease allocation policy on the use of high-risk organs for liver transplantation. *Gastroenterology.* 2008;135:1568-1574
- [201] Maluf DG, Edwards EB, Kauffman HM. Utilization of extended donor criteria liver allograft: is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? *Transplantation*2006;82:1653-1657
- [202] Maluf D, Edwards E, Stravitz, Kauffmann HM. Impact of the donor risk index in the outcomes of HCV+ liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2009;15:592-599
- [203] Halldorson J, Roberts J. Decadal analysis of deceased organ donation in Spain and the U.S., linking increased donation Rate and utilization of older donors. *Liver Transpl.* 2013;19:981-986
- [204] Global Observatory on Donation and Transplantation. Disponible en <http://www.transplant-observatory.org>
- [205] Disponible en <http://www.iltseeducation.com>. Data not published
- [206] Vázquez J, Gámez M, Murcia J, Lopez-Santamaria M, Alvarez de la Marina J, Mata A et al. Liver transplantation of living donors: first experiences in Spain. *Cir Pediatr.* 1994;7:200-203
- [207] Vagefi PA, Ascher NL, Freise CE, Dodge JL, Roberts JP. Use of living donor liver transplantation varies with the availability of deceased donor liver transplantation . *Liver Transpl.*2012;18:160-165
- [208] Rimola A, Llovet JM, Navasa M, Bruix J, Londoño MC, Fuster J et al. Applicability of adult-to-adult living donor liver transplantation. *J Hepatol.* 2005;43:104-109.

- [209] Martinez-Alarcon L, Rios A, Ramirez P, Pons JA, Parrilla P. Attitude toward related living donation among candidates on the liver transplant waiting list. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011;103:115-22
- [210] De la Mata M, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferrón JA, Santoyo J et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: a spanish multicenter experience. *Transplantation.* 2006;82:1429-35
- [211] Trasplante hepático procedente de donante vivo. Documento de Consenso. Hacia una actividad eficaz y segura. Jornadas sobre donación y actividad en trasplante de donante vivo. Barcelona. Noviembre; 2009. ISBN: Dep. Legal: B-XX.XXX-2010. Ref.: 458AM101.
- [212] Herrero JI, Pardo F, Rotellar F, Marti P, Zozaya G, Alegre F et al. Applicability of living donor liver transplantation in a program of adult liver transplantation. *Transplant Proc.* 2011;43:690-691.
- [213] Real Decreto 3070/1999, de 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos. *Boletín Oficial del Estado* 4 de enero de 2000, número 3: 179-90.
- [214] Elola-Olaso AM, Gonzalez EM, Diaz JC, Garcia-Garcia I, Seguro CL, Usera MA et al. Short- and long-term outcomes after living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:3884-3886
- [215] Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Charco R, Bombuy E, Fondevila C, Navasa M et al. Adult living donor liver transplantation. Analysis of the first 30 cases. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:525-530
- [216] Sanchez-Cabus S, Calatayud D, Garcia-Roca R, Ferrer J, Marti J, Navasa M et al. The biliary complications in live donor liver transplant do not affect the long-term results. *Cir Esp.* 2013;91:17-24.
- [217] Yi NJ, Suh KS, Suh SW, Chang YR, Hong G, Yoo T et al. Excellent outcome in 238 consecutive living donor liver transplantations using the right liver graft in a large volume single center. *World J Surg.* 2013;37:1419-1429
- [218] Song GW, Lee SG, Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Moon DB et al. Fifteen-year experience of adult living donor liver transplantations in single institution [abstract]. *Liver Transpl.* 2012;18(suppl 1):S89.
- [219] Lo CM. Complications and long-term outcome of living liver donors: a survey of 1,508 cases in five Asian centres. *Transplantation.* 2003;75(Supl):S12-15
- [220] Hashikura Y, Ichida T, Umeshita K, Kawasaki S, Mizokami M, Mochida S et al. Donor complications associated with living donor liver transplantation in Japan. *Transplantation.* 2009;88:110-114
- [221] Shiffman ML, Brown RS, Olthof KM, Everson G, Miller C, Siegler M et al. Living Donor Liver Transplantation: Summary of a Conference at The National Institutes of Health. *Liver Transpl.* 2002;8:174-188
- [222] Olthoff KM, Abecassis MM, Emond JC, Kam I, Merion RM, Gillespie BW et al. Outcomes of adult living donor liver transplantation: Comparison of the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study and the national experience. *Liver Transpl.* 2011;17:789-797
- [223] Freise CE, Gillespie BW, Koffron AJ, Lok AS, Pruett TL, Emond JC et al. Recipient morbidity after living and deceased donor liver transplantation: Findings from the A2ALL retrospective cohort study. *Am J Transpl.* 2008;8:2569-2579
- [224] Ghobrial RM, Freise CE, Trotter JF, Tong L, Ojo AO, Fair JH et al. Donor morbidity after living donor liver transplantation. *Gastroenterol.* 2008;135:468-476
- [225] Saidi RF, Li Y, Shah SA, Bozorgzadeh A. Outcome of live donor liver transplantation in adults: left vs right lobe. *Liver Transpl.* 2011;17(supl 1):S107-S108

- [226] Pretagostini R, Ricci A, Gabbrielli F, Lai Q, Stabile D, Pouti F et al. Living organ donation, a therapeutic possibility, is still poorly used in Italy: a national analysis. *Transplant Proc.* 2012;44:1818-1819
- [227] Lennerling A, Loven C, Dor F, Ambagtsheer F, Duerinckx N, Frunza M et al. Living organ donation practices in Europe- results from an on-line survey. *Transpl Int.* 2013;26:145-153
- [228] Broelsch CE, Malago M, Testa G, Valentin Gamazo C. Living donor liver transplantation in adults: outcome in Europe. *Liver Transpl.* 2000;6(Supl 2):S64-65
- [229] Trotter JF, Campsen J, Bak T, Wachs M, Forman L, Everson G et al. Outcomes of donor evaluations for adult-to-adult right hepatic lobe living donor liver transplantation. *Am J Transpl.* 2006;6:1882-1889
- [230] Azoulay D, Bhangui P, Andreani P, Salloum C, Karam V, Hoti E et al. Short and long-term donor morbidity in right lobe living donor liver transplantation: 91 consecutive cases in a European center. *Am J Transpl.* 2011;11:101-110
- [231] Brown RS. Live donors in liver transplantation. *Gastroenterology.* 2008;134:1802-1813
- [232] Moss J, Lapointe-Rudow, Renz JF, Kinkhabwala M, Dove LM, Gaglio PJ et al. Select utilization of obese donors in living donor liver transplantation: implications for the donor pool. *Am J Transpl.* 2005;5:2974-2981
- [233] Kim SJ, Na GH, Choi HJ, Yoo YK, Kim DG. Surgical outcome of right liver donors in living donor liver transplantation: single-center experience with 500 cases. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1160-1170
- [234] Gordon EJ. Informed consent for living donation: a review of key empirical studies, ethical challenges and future research. *Am J Transplant.* 2012;12:2273-2280
- [235] Nadalin S, Malago M, Valentin-Gamazo C, Baba HA, Liu C, Frühauf NR et al. Preoperative donor liver biopsy for adult living donor liver transplantation: risks and benefits. *Liver Transpl.* 2005;11:980-986
- [236] Sakai H, Okuda K, Yasunaga M, Kinoshita H, Aoyagi S. Reliability of hepatic artery configuration in 3D CT angiography compared with conventional angiography –special reference to living-related liver transplant donors. *Transpl Int.* 2005;18:499-505
- [237] Song GW, Lee SG, Hwang S, Shung GB, Park KM, Kim KH et al. Preoperative evaluation of biliary anatomy of donor in living donor liver transplantation by conventional nonenhanced magnetic resonance cholangiography. *Transpl Int.* 2007;20:167-173
- [238] Ohkubo M, Nagino M, Kamiya J, Yuasa M, Oda K, Arai T et al. Surgical anatomy of the bile ducts at the hepatic hilum as applied to living donor liver transplantation. *Ann Surg.* 2004;239:82-86
- [239] Fan ST, Lo CM, Liu CL, Tso WK, Wong J. Biliary reconstruction and complications of right lobe live donor liver transplantation. *Ann Surg.* 2002;236:676-683
- [240] Hwang S, Lee SG, Sung KB, Park KM, Kim KH, Ahn CS et al. Long-term incidence, risk factors, and management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:831-838
- [241] Abecassis MM, Fisher RA, Olthoff KM, Freise CE, Rodrigo DR, Samstein B et al. Complications of living donor hepatic lobectomy—A comprehensive report. *Am J Transpl.* 2012;12:1208-1217
- [242] Michels NA. Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg.* 1966;112:337-347.

- [243] Yang Y, Yan LN, Zhao JC, Ma YK, Huang B, Li B et al. Microsurgical reconstruction of hepatic artery in A-A LDLT: 124 consecutive cases without HAT. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2682-2688
- [244] Takatsuki M, Chiang YC, Lin TS, Wang CC, Concejero A, Lin CC et al. Anatomical and technical aspects of hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation. *Surgery.* 2006;10:824-828
- [245] Ikegami T, Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Harada N, Kayashima H et al. Hilar anatomical variations in living-donor liver transplantation using right-lobe grafts. *Dig Surg.* 2008;25:117-123
- [246] Yang J, Xu MQ, Yan LN, Lu WS, Li X, Wen TF et al. Management of venous stenosis in living donor liver transplant recipients. *World J Gastroenterol.* 2009; 15: 4969-4973
- [247] Imamura H, Makuuchi M, Sakamoto Y, Sugawara Y, Sano K, Nakayama A et al. Anatomical keys and pitfalls in living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:380-394
- [248] Yan LN, Li B, Zeng Y, Zhao JC, Wang WT, Yang JY et al. Modified techniques for adult-to-adult living donor liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006;5:173-179
- [249] Tanaka K, Yamada T. Living donor liver transplantation in Japan and Kyoto University: what can we learn? *J Hepatol.* 2005;42:25-8
- [250] Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. *Transplantation.* 1999;67:321-327
- [251] Selzner M, Kashgi A, Cattal MS, Selzner N, Greig PD, Lilly L et al. A graft to body weight ratio less than 0,8 does not exclude adult-to-adult right-lobe living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15:1776-1782
- [252] Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology.* 1995;21:1317-1321
- [253] Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan JK, Lam BK, Lau GK et al. Minimum graft size for successful living donor living transplantation. *Transplantation.* 1999;68:1112-1116
- [254] De Villa VH, Chen CL, Chen YS, Wang CC, Lin CC, Cheng YF et al. Right lobe living donor liver transplantation- addressing the middle hepatic vein controversy. *Ann Surg.* 2003;238:275-282
- [255] Ikegami T, Soejima Y, Taketomi A, Sanefuji K, Kayashima H, Harada N et al. Living donor liver transplantation with extra-small graft; inflow modulation using splenectomy and temporary portocaval shunt. *Hepatogastroenterology.* 2008;55:670-672
- [256] Chan SC, Fan ST, Chok KSH, Sharr WW, Dai WC, Fung JY et al. Increasing the recipient benefit/donor risk ratio by lowering the graft size requirement for living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18:1078-1082
- [257] Gruttadauria S, Doria C, Vitale CH, Mandala L, Magnone M, Fung JJ et al. New technique in hepatic parenchymal transection for living related liver donor and liver neoplasms. *HPB.* 2004;6:106-109
- [258] Park JB, Joh JW, Kim SJ, Kwon CH, Chun JM, Kim JM et al. Effect of intermittent hepatic inflow occlusion with the Pringle maneuver during donor hepatectomy in adult living donor liver transplantation with right hemiliver grafts: A prospective, randomized controlled study. *Liver Transpl.* 2012;18:129-137
- [259] Andreani P, Hoti E, de la Serna S, degli Esposti, Sebah M, Lemoine A et al. Ischaemic preconditioning of the graft in adult living related right lobe liver transplantation: impact on ischaemia-reperfusion injury and clinical relevance. *HPB.* 2010;12:439-446.

- [260] Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wang WX, Wong J. Safety and necessity of including the middle hepatic vein in the right lobe graft in adult-to-adult live donor liver transplantation. *Ann Surg.* 2003;238:137-148
- [261] Yamamoto H, Maetani Y, Kiuchi T, Ito T, Kaihara S, Egawa H et al. Background and clinical impact of tissue congestion in right-lobe living-donor liver grafts: a magnetic resonance imaging study. *Transplantation.* 2003;76:164-169
- [262] Nishizaki T, Ikegami T, Hirose S, Hashimoto K, Uchiyama K, Yoshizumi T et al. Small graft for living donor liver transplantation. *Ann Surg.* 2001;233:575-580
- [263] Cescon M, Sugawara Y, Sano K, Okhubo T, Kaneko J, Makuuchi M. Right liver graft without middle hepatic vein reconstruction from a living donor. *Transplantation.* 2002;73:1164-1166
- [264] Lee S, Park K, Hwang S, Lee Y, Choi D, Kim K et al. Congestion of right liver graft in living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2001; 71:812-814
- [265] Maetani Y, Itoh K, Egawa H, Shibata T, Ametani F, Kubo T et al. Factors influencing liver regeneration following living-donor liver transplantation of the right hepatic lobe. *Transplantation.* 2003;75:97-102
- [266] Inomata YY, Uemoto S, Asonuma K, Egawa H. Right lobe graft in living donor liver transplantation. *Transplantation.* 2000;69:258-264
- [267] Sano K, Makuuchi M, Miki K, Maema A, Sugawara Y, Imamura H et al. Evaluation of hepatic venous congestion: proposed indication criteria for hepatic vein reconstruction. *Ann Surg.* 2002;236:241-247
- [268] Gyu Lee S, Min Park K, Hun Kim K, Nak Choi D, Hyung Joo S et al. Modified right liver graft from a living donor to prevent congestion. *Transplantation.* 2002;74:54-59
- [269] Mizuno S, Iida T, Yagi S, Usui M, Sakurai H, Isaji S et al. Impact of venous drainage on regeneration of the anterior segment of right living-related liver grafts. *Clin Transplant.* 2006;20:509-516
- [270] Yi NJ, Suh KS, Lee HW, Cho EH, Shin WY, Cho JY et al. An artificial vascular graft is a useful interpositional material for drainage of the right anterior section in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:1159-1167
- [271] Iida T, Ogura Y, Oike F, Hatano E, Kaido T, Takada Y et al. Surgery-related morbidity in living donors for liver transplantation. *Transplantation.* 2010;89:1276-1282
- [272] Soejima Y, Taketomi A, Yoshizumi T, Uchiyama H, Harada N, Ijichi H et al. Feasibility of left lobe living donor liver transplantation between adults: an 8-year, single-center experience of 107 cases. *Am J Transpl.* 2006;6:1004-1011
- [273] Botha JF, Langnas AN, Campos BD, Grant WJ, Freise CE, Ascher, NL et al. Left lobe adult-to-adult living donor liver transplantation: small grafts and hemiportocaval shunts in the prevention of small-for-size syndrome. *Liver Transpl.* 2010;16:649-657
- [274] Troisi R, Praet M, de Hemptinne B. Small-for-size syndrome: what is the problem? *Liver Transpl.* 2003;9:S1
- [275] Ogura Y, Hori T, El Moghazy WM, Yoshizawa A, Oike F, Mori A et al. Portal pressure <15 mm Hg is a key for successful adult living donor liver transplantation utilizing smaller grafts than before. *Liver Transpl.* 2010;16:718-728
- [276] Chan SC, Lo CM, Ng KK, Ng IO, Ong BH, Fan ST. Portal inflow and pressure changes in right liver living donor liver transplantation including the middle hepatic vein. *Liver Transpl.* 2011;17:115-121

- [277] Shimamura T, Taniguchi M, Jin MB, Suzuki T, Matsushita M, Furukawa H et al. Excessive portal venous inflow as a cause of allograft dysfunction in small-for-size living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33:1331
- [278] Sánchez-Cabús S, Fondevila C, Calatayud D, Ferrer J, Taura P, Fuster J et al. Importance of the temporary portocaval shunt during adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:174-183
- [279] Kaido T, Mori A, Ogura Y, Hata K, Yoshizawa A, Iida T et al. Lower limit of the graft-to-recipient weight ratio can be safely reduced to 0.6% in adult-to-adult living donor liver transplantation in combination with portal pressure control. *Transplant Proc.* 2011;43:2391-2393
- [280] Kim KH, Jung DH, Park KM, Lee YJ, Kim DY, Kim KM et al. Comparison of open and laparoscopic live donor left lateral sectionectomy. *Br J Surg.* 2011;98:1302-1308
- [281] Spada M, Riva S, Maggiore G, Cintonaro D, Gridelli B. Pediatric liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009;15:648-674
- [282] Chena CL, Concejero A, Wang CC, Wang SH, Lin CC, Liu YW et al. Living donor liver transplantation for biliary atresia: A single-center experience with first 100 Cases. *Am J Transpl.* 2006;6:2672-2679
- [283] Kanazawa H, Sakamoto S, Fukuda A, Uchida H, Hamano I, Shigeta T et al. Living-donor liver transplantation with hyperreduced left lateral segment grafts: a single-center experience. *Transplantation.* 2013;95:750-754
- [284] de Santibañes E, McCormack L, Mattera J, Pekolj J, Sivori J, Beskow A et al. Partial left lateral segment transplant from a living donor. *Liver Transpl.* 2000;6:108-112
- [285] Moon DB, Lee SG. Liver transplantation. *Gut Liver.* 2009;3:145-165
- [286] Wu H, Yang J, Yan L, Li B, Zeng Y, Wen TF et al. Hepatic venous outflow reconstruction in adult right lobe living donor liver transplantation without middle hepatic vein. *Chin Med J.* 2007;120:947-951
- [287] Chen CL, Yap AQ, Concejero AM, Liu CY. All-in-one sleeve patch graft venoplasty for multiple hepatic vein reconstruction in living donor liver transplantation. *HPB.* 2012;14:274-278
- [288] Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Fondevila C, Calatayud D. Adult living donor liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32:577-583
- [289] Kasahara M, Egawa H, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Kiuchi T et al. Biliary reconstruction in right lobe living-donor liver transplantation: Comparison of different techniques in 321 recipients. *Ann Surg.* 2006;243:559-566
- [290] Kobayashi T, Sato Y, Yamamoto S, Oya H, Hara Y, Watanabe T et al. Long-term follow-up study of biliary reconstructions and complications after adult living donor liver transplantation: feasibility of duct-to-duct reconstruction with a T-tube stent. *Transplant Proc.* 2009;41:265-267
- [291] Azoulay D, Marin-Hargreaves G, Castaing D, ReneAdam, Bismuth H. Duct-to-duct biliary anastomosis in living related liver transplantation: the Paul Brousse technique. *Arch Surg.* 2001;136:1197-1200
- [292] Child, CG, Turcotte, JG. Surgery and portal hypertension. En: *The Liver and Portal Hypertension*, Child, CG (Ed), Saunders, Philadelphia 1964. p.50.
- [293] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-213

- [294] Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddem G, Koch M, Hugh TJ et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery. *HPB*. 2011;13:528-535
- [295] Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: a definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011;149:680-688
- [296] Neumann UP, Langrehr JM, Neuhaus P. Chronic rejection after human liver transplantation. *Graft* 2002;5:102-107
- [297] Hwang, S, Lee SG, Sung KB, Park KM, Kim KH, Ahn CS et al. Lessons learned from 1000 living donor liver transplantations in a single center: how to make living donations safe. *Liver Transpl*. 2006;12:920-927
- [298] Mark ML, Belghiti J, Villamil FG, Pomfred EA, Sutherland DS, Gruessner RW et al. A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas, and intestine. *Am J Transpl*. 2008; 81:1373-1385
- [299] Capitaine L, Thys K, Van Assche K, Sterckx S. Should minors be considered as potential living donors? *Liver Transpl*. 2013;19:649-655
- [300] Han JH, You YK, Na GH, Kim EY, Lee SH, Hong TH et al. Outcomes of living donor liver transplantation using elderly donors. *Ann Surg Treat Res*. 2014;86:184-191
- [301] Hermann HC, Klapp BF, Danzer G, Papachristou C. Gender-specific differences associated with living donor liver transplantation: A review study . *Liver Transpl*. 2010;16:375-386
- [302] Popp FC, Eggert N, Hoy L, Lang SA, Obed A, Piso P et al. Who is willing to take the risk? Assessing the readiness for living liver donation in the general German population. *J Med Ethics*. 2006;32:389-394
- [303] Verna EC, Hunt KH, Renz JF, Rudow DL, Hafliger S, Dove LM et al. Predictors of candidate maturation among potential living donors. *Am J Transpl*. 2005;5:2549-2554
- [304] Molinari M, Matz J, Decoutere S, El-Tawil K, Abu-Wasel B et al. Live liver donors' risk thresholds: risking a life to save a life. *HPB (Oxford)*. 2014;16:560-574
- [305] Yoshizumi T, Shirabe K, Taketomi A, Uchiyama H, Harada N, Ijichi H et al. Risk factors that increase mortality after living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2012;93:93-98
- [306] Marmur J, Bergquist A, Stal P. Liver transplantation of patients with cryptogenic cirrosis: clinical characteristics and outcome. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45:60-69
- [307] Azoulay D, Castaing D, Adam R, Mimoz O, Bismuth H. Transplantation of three adult patients with one cadaveric graft: wait or innovate. *Liver Transpl*. 2000;6:239-240
- [308] Reding R. Is it right to promote living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure in pediatric recipients? *Am J Transpl*. 2005;5:1587-1591
- [309] Yanaga K, Eguchi S, Takatsuki M, Okudaira S, Tajima Y, Kanematsu T. Two-staged living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatogastroenterology* 2010;57:146-148
- [310] Reding R, Tri TT, Bordeaux C. Pediatric liver transplantation (LT) with living-related donors provides significantly better graft survival than LT with post-mortem donors: a comparative study in 236 children. *Am J Transplant*. 2003;3:S306

- [311] Azoulay D, Del Gaudio M, Andreani P, Ichai P, Sebagh M, Adam R et al. Effects of 10 minutes of ischemic preconditioning of the cadaveric liver on the graft's preservation and function: the ying and the yang. *Ann Surg.* 2005;242:133-139
- [312] Hwang S, Lee SG, Ahn CS, Park KM, Kim KH, Moon DB et al. Cryopreserved iliac artery is indispensable interposition graft material for middle hepatic vein reconstruction of right liver grafts. *Liver Transpl.* 2005;11:644-649
- [313] Hwang S, Jung DH, Ha TY, Ahn CS, Moon DB, Kim KH et al. Usability of ringed polytetrafluoroethylene grafts for middle hepatic vein reconstruction during living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18:955-965
- [314] Akamatsu N, Sugawa Y Hashimoto. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int.* 2011;24:379-392
- [315] Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg.* 2005;242:824-828
- [316] De la Serna S, Vibert E, Memeo R, Pittau G, Adam R, Castaing D. Postoperative volumetric assesment of the remnant liver after major hepatectomy and liver function. Oral Communication. The International Hepato-Pancreato Biliary Association (IHPBA). Paris 2012.
- [317] Cheah YL, Simpson MA, Pomposelli JJ, Pomfret E. Incidence of death and potentially life-threatening near-miss events in living donor hepatic lobectomy: a world-wide survey. *Liver Transpl.* 2013;19:499-506
- [318] Concejero AM, Chen CL. Update on Worldwide causes of morbidity and mortality in living donor liver transplantation. Oral Communication. The 2014 Joint International Congress of ILTS, ELITA & LICAGE. London. 2014
- [319] Middleton P, Duffield M, Lynch SV, Padbury RT, House T, Stanton P et al. Living donor liver transplantation- adult donor outcomes: a systematic review. *Liver Transpl.* 2006;12:24-30
- [320] Hall EC, Boyarsky BJ, Deshpande NA, Garonzik-Wang JM, Berger JC, Dagher NN et al. Perioperative complications after live-donor hepatectomy. *JAMA Surg.* 2014;149:288-291
- [321] Marsh JW, Gray E, Ness R, Starzl TE. Complications of right lobe living donor transplantation. *J Hepatol.* 2009;51:715-724
- [322] Parikh ND, Ladner D, Abecassis M, Butt Z. Quality of life in donors after living donor liver transplantation: a review of the Literature. *Liver Transpl.* 2010;16:1352-1358
- [323] Taner CB, Willingham DL, Bulatao IG, Shine TS, Peiris P, Torp KD et al. Is a mandatory intensive care unit stay needed after liver transplantation? Feasibility of fast-tracking to the surgical ward after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18:361-369
- [324] Reichman TW, Katchman H, Tanaka T, Greig PD, McGilvray ID, Cattral MS et al. Living donor versus deceased donor liver transplantation: a surgeon-matched comparison of recipient morbidity and outcomes. *Transpl Int.* 2013;26:780-787
- [325] Wan O, Yu X, Xia Q. Operative outcomes of adult living donor liver transplantation and deceased donor liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2014;20:425-36
- [326] Olthoff KM, Merion RM, Ghobrial RM, Abecassis MM, Fair JH, Fisher RA et al. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients. *Ann Surg.* 2005;242:314-325

- [327] Zimmerman MA, Baker T, Goodrich NP, Freise C, Hong JC, Kumer S et al. Development, management, and resolution of biliary complications after living and deceased donor liver transplantation: a report from the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study consortium. *Liver Transpl*. 2013;19:259-267
- [328] Greig AP, Geier A, D'Alessandro AM, Campbell M, Wright L. Should we perform deceased donor liver transplantation after living donor liver transplantation has failed? *Liver Transpl*. 2011;17:S139-S146
- [329] Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, HA TY, Song GW et al. Liver retransplantation for adult recipients. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2013;17:1-7
- [330] Goh A. An analysis of liver transplant survival rates from the UNOS registry. *Clin Transpl*. 2008;19:34
- [331] Trotter JF, Hill-Callahan MM, Gillespie BW, Nielsen CA, Saab S, Shrestha R et al. Severe psychiatric problems in right hepatic lobe donors for living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2007;83:1506-1508
- [332] Boillot O, Belghiti J, Azoulay D, Gugenheim J, Soubrane O, Cherqui D. Initial French experience in adult-to-adult living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2003;35:962-963
- [333] Malago M, Testa G, Frilling A, Nadalin S, Valentin-Gamazo C, Paul A et al. Right living donor liver transplantation: an option for adult patients: single institution experience with 74 patients. *Ann Surg*. 2003;238:853-862
- [334] Terrault NA, Stravitz RT, Lok AS, Everson GT, Brown RS Jr, Kulik LM et al. Hepatitis C disease severity in living versus deceased donor liver transplant recipients: an extended observation study. *Hepatology*. 2014;59:1311-1319
- [335] Ahn CS, Hwang S, Kim KH, Moon DB, Ha TY, Song GW et al. Long-term outcome of living donor liver transplantation for patients with alcoholic liver disease. *Transpl Proc*. 2014;46:761-766
- [336] Takei Y, Ikeda S, Ikegami T, Hashikura Y, Miyagawa S, Ando Y. Japanese Liver Transplantation Society. Ten years of experience with liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy in Japan: outcomes of living donor liver transplantations. *Intern Med*. 2005;44:1151-1156
- [337] Lee SG, Hwang S, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Sung KB et al. Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl*. 2008;14:935-945
- [338] Park MS, Lee KW, Suh SW, You T, Choi Y, Kim H et al. Living-donor liver transplantation associated with higher incidence of hepatocellular carcinoma recurrence than deceased-donor liver transplantation. *Transplantation*. 2014;97:71-77
- [339] Kulik LM, Fisher RA, Rodrigo DR, Brown RS Jr, Freise CE, Shaked A et al. Outcomes of living and deceased donor liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: Results of the A2ALL cohort. *Am J Transplant*. 2012;12:2997-3007
- [340] Broering DC, Wilms C, Bok P, Fischer L, Mueller L, Hilert C et al. Evolution of donor morbidity in living related liver transplantation: a single-center analysis of 165 cases. *Ann Surg*. 2004;240:1013-1024
- [341] Pomposelli JJ, Verbesey J, Simpson MA, Lewis WD, Gordon FD, Kettry U et al. Improved survival after live donor adult liver transplantation (LDALT) using right lobe grafts: program experience and lessons learned. *Am J Transpl*. 2006;6:589-598

- [342] Jain A, Orloff M, Abt P, Kashyap R, Mantry P, Bozorgzadeh A. Postoperative impact of intraoperative biochemical changes at the completion of parenchymal division in living-donor liver transplantation. *Exp Clin Transplant*. 2006;4:544-548
- [343] Govil S, Shanmugam V, Safwan M, Ilias M, Olithselvan A, Narasimhan G et al. Elevated portal venous pressure after living donor hepatectomy negatively influences postoperative synthetic liver function and increases postoperative complications. Oral Communication. The 2014 Joint International Congress of ILTS & ELITA & LICAGE. Londres 2014
- [344] Salvalaggio PR, Modanlou KA, Edwards EB, Harper AM, Abecassis MM. Hepatic artery thrombosis after adult living donor liver transplantation: the effect of center volume. *Transplantation*. 2007;15:926-928
- [345] Fowler KJ, Karimova EJ, Arauz AR, Saad NE, Brunt EM, Chapman WC et al. Validation of Organ Procurement and Transplant Network (OPTN)/ United Network for Organ Sharing (UNOS) criteria for imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2013;95:1506-1511
- [346] Bhangui P, Vibert E, Majno P, Salloum C, Andreani P, Zocrato J et al. Intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma: living versus deceased donor transplantation. *Hepatology*. 2011;53:1570-1579
- [347] Hwang S, Lee SG, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Lee YJ et al. Salvage living donor liver transplantation after prior liver resection for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2007;13:741-746
- [348] Fisher RA, Kulik LM, Freise CE, Lok AS, Shearon TH, Brown RS Jr et al. Hepatocellular carcinoma recurrence and death following living and deceased donor liver transplantation. *Am J Transpl*. 2007;7:1601-1608
- [349] Lo CM, Fan ST, Liu CL, Chan CS, Ng IO, Wong J. Living donor versus deceased donor liver transplantation for early irresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2007;94:78-86
- [350] Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis*. 2007;25:310-312
- [351] Vakili K, Pomposelli JJ, Cheah YL, Akoad M, Lewis WD, Khettry U et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: increased recurrence but improved survival. *Liver Transpl*. 2009;15:1861-1866

